

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

Claude BACQUÈS

Docteur Vétérinaire

Maitre assistant à la Faculté des Sciences de Lyon

PREMIÈRE THÈSE

**Contribution à l'étude
des
phénomènes de régulation rapide
de la glycémie par les Amino acides.**

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 27 Mai 1966, devant la Commission d'Examen

MM. G. PÉRÈS	Président
J. CHANEL	} Examinateurs
Y. RUCKEBUSCH	

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

Claude BACQUÈS

Docteur Vétérinaire

Maître assistant à la Faculté des Sciences de Lyon

PREMIÈRE THÈSE

Contribution à l'étude des phénomènes de régulation rapide de la glycémie par les Amino acides.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 27 Mai 1966, devant la Commission d'Examen

MM. G. PÉRÈS Président

J. CHANEL
Y. RUCKEBUSCH } Examineurs

THÈSE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES NATURELLES

Claude BACQUÉS

Docteur Vainqueur
Membre adjoint à la Faculté des Sciences de Lyon



PREMIÈRE THÈSE

Contribution à l'étude des phénomènes de régulation rapide de la glycémie par les Amino acides.

DEUXIÈME THÈSE

Présentée devant la Faculté

Soutenue le 27 Mai 1955 devant la Commission d'Examen

Membres

M. G. FÉLIX

Président

J. CHANET

Y. RUDEBUSCH

Doyens honoraires

Messieurs LONGCHAMBON, MOUSSA, GAUTHIER Henri.

Professeurs honoraires

Messieurs DE LARAMBERGUE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA, JAFFARD,
EYRAUD Henri, DEJARDIN, VIRET.

Doyen

Monsieur BRACONNIER

Assesseurs

Messieurs MESNARD, BOIDIN.

Professeurs

Messieurs	LONGCHAMBON	Minéralogie
	PRETTRE	Chimie industrielle
	COURTY	Chimie-Physique
	KUHNER	Botanique
	MALECOT	Mécanique rationnelle et appliquée
	PARIS	Chimie minérale
	AUMERAS	Chimie générale II
	COLONGE	Chimie organique
	JANIN	Physique Générale
	FLANDRIN	Géologie appliquée
	BERNARD	Physique industrielle
	DUFAY Jean	Astronomie
	NIGON	Zoologie expérimentale
	GAUTHIER Henri	Géologie générale
	WAUTIER	Zoologie
	CHOPIN	Chimie biologique
	CUEILLERON	Chimie
	BRACONNIER	Calcul différentiel et intégral
	EYRAUD Charles	Chimie-Physique appliquée
	SARAZIN	Physique nucléaire
	BOIDIN	Microbiologie et Mycologie
	PERES	Physiologie
	MESNARD	Electronique
	GRANDMONTAGNE	Physique

.../...

BOUTILLIER
 LAFOUCRIERE
 DREUX
 TEICHNER
 PAVANS DE CECCATTY
 MERLIN
 DUFAY Maurice
 PHILBERT
 COHEN-ADAD
 DAVID Louis
 CHANEL
 MAUR

 DEPRAZ
 GAUTHIER Jean
 GAUME
 UZAN
 LEGAY

Minéralogie
 Physique nucléaire théorique
 Chimie organique
 Chimie industrielle
 Zoologie
 Chimie analytique
 Physique de l'Atmosphère
 Physique nucléaire
 Chimie
 Géologie générale
 Psychophysiologie
 Méthodes Mathématiques
 de la Physique
 Physique nucléaire
 Chimie
 Physique expérimentale
 Physique S.P.C.N.
 Biologie animale

Professeurs sans chaire

Messieurs FERON
 LAFORGUE
 CHENEVOY
 GINET
 ASCH
 MICHEL Pierre
 Mademoiselle MAITROT
 Messieurs GEVIN
 PONASSE
 D'INCAN
 LEFEBVRE
 PERNET
 CHERY
 BERGEON
 Mademoiselle GAUTHERON
 DESCOTES
 ERBEIA
 Madame ERICSON
 LEMOIGNE

Mathématiques
 Physique
 Géologie appliquée
 Zoologie
 Physique
 Minéralogie
 Physique
 Géologie générale
 Mathématiques
 Physique C.S.U.
 Mathématiques
 Mathématiques
 Physique
 Physique C.S.U.
 Chimie biologique
 Chimie organique
 Physique
 Physique générale
 Botanique

Maîtres de conférences

Messieurs MARTEL
 MATHIEU
 PICARD Philippe
 DEMARCQ
 MICHEL Georges
 LEBRETON
 DAVID Jean
 TOUSSET

Mécanique
 Mécanique des fluides
 Mathématiques
 Géologie générale
 Biochimie
 Biologie végétale
 Biologie animale
 Chimie propédeutique

.../...

	FEUVRAIS	Physique Electricité
	SCHMITT	Physique C.P.E.M.
	LAURENT	Chimique organique
	ROT	Mathématiques
	BETHOUX	Mathématiques T.M.P.
Mademoiselle	CALAIS	Mathématiques
	GUSAKOW	Physique
Mademoiselle	THOMAS	Chimie minérale
	COLOBERT	Physiologie
	AUBIN	Analyse numérique
	BUCHWALTER	Mathématiques
	BOUZON	Mathématiques C.S.U.
	COSNIER	Psychophysiologie
Mademoiselle	LAMOURE	Biologie végétale
	PORTHAULT	Chimie C.S.U.
	VALLET	Chimie macromoléculaire

Maître de Conférences adjoint

Monsieur PIERRON

Chimie

Conseiller administratif

Monsieur BURNET

Secrétaire principal honoraire

Monsieur ROUX



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553406_0023

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PHENOMENES

DE REGULATION RAPIDE DE LA GLYCEMIE

PAR LES AMINO-ACIDES

S O M M A I R E

Contribution à l'étude des phénomènes de régulation rapide
de la glycémie par les amino-acides

1ERE PARTIE

Autorégulation glycémique et facteurs physiologiques de variation

Chapître I : Autorégulation glycémique

- 1 - Les réserves glucidiques
- 2 - Les réserves extraglycidiques
- 3 - Les agents régulateurs et utilisation
métabolique du glucose :
 - 1°) Espace lacunaire
 - 2°) Foie
 - 3°) Reins

Chapître II : Facteurs de variations physiologiques de la
glycémie

- Facteur vasculaire
- Facteur biologique
- Facteur hormonal

Chapître III : Interférence métabolique de la tyrosine, de la
lysine, de l'acide glutamique et du glycolle
sur la régulation glycémique.

Chapître IV : Modalités d'action entre glycémie et amino-
acidémie.

CONCLUSIONS.

2EME PARTIE

Lieu et mode d'action des amino-acides.

Chapître I : Techniques d'étude

- 1 - Exploration fonctionnelle classique
- 2 - Techniques particulières
- 3 - Dosages

Chapître II : Modifications de la glycémie par les amino-acides.

- 1 - Absorption duodénale de solutions d'acides aminés
- 2 - Action des amino-acides sur l'évolution des courbes d'hyperglycémie provoquée par absorption intestinale de glucose
- 3 - Injections veineuses d'acides aminés

Discussion et conclusion

Chapître III : Tyrosine et métabolisme glucidique.

Introduction - Tyrosine et glycémie

- 1 - Tyrosine et absorption intestinale du glucose
- 2 - Fixation hépatique du glucose
- 3 - Fixation périphérique du glucose
- 4 - Tyrosine et diabète

Chapître IV : Tyrosine et équilibre ionique.

- 1 - Mesures
- 2 - Résultats
- 3 - Conclusions

Chapître V : Activité hyperglycémiant de la lysine.

- 1 - Absorption intestinale du glucose en présence de lysine
- 2 - Métabolisme du glucose hépatique
- 3 - Perfusion de membre
- 4 - Diabète et lysine

Conclusions

CONCLUSIONS.

3EME PARTIE

Recherches et hypothèses sur un mécanisme d'action.

Chapître I : Recherche d'un mécanisme d'action des amino-acides sur la fonction glycogénique.

- 1 - Acides aminés hypoglycémiants
- 2 - Acides aminés hyperglycémiants

Chapître II : Hypothèse d'une régulation par voie enzymatique

- 1 - Critères des réactions enzymatiques entrant dans la glycogénèse
- 2 - Contrôle par les hormones à action rapide sur le métabolisme glucidique
- 3 - Discussion sur un mécanisme d'action des amino-acides dans la régulation enzymatique des glucides.

CONCLUSIONS GENERALES

A V A N T - P R O P O S

Les recherches qui font l'objet du présent travail ont été effectuées au laboratoire de Physiologie et de Pharmacodynamie du département de Biochimie de l'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES de LYON.

Inspirées et guidées au départ grâce à l'obligeance de Monsieur le Professeur PERES, elles ont bénéficié des conseils de Monsieur le Professeur BÔST, et d'informations d'ordre biochimique dans le laboratoire de Monsieur le Professeur MAGAT. Le concours personnel de Monsieur le Professeur RUCKEBUSCH et les moyens matériels considérables qu'il a mis à ma disposition, m'ont permis de réaliser une analyse expérimentale approfondie chez le chien.

Je voudrais rendre un hommage particulier à mes maîtres de la Faculté des SCIENCES : Monsieur le Professeur PERES, qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse, et Monsieur le Professeur CHANEL pour l'intérêt qu'il porte à ce travail en acceptant d'en être juge.

Je remercie Mademoiselle WORBE pour les indications nombreuses et utiles qu'elle m'a données sans cesse.

Que ma femme trouve ici le témoignage de mon affection pour son courage et son dévouement durant les épreuves multiples de ces longues dernières années.

x x
 x

I N T R O D U C T I O N

La glycémie est une forme de circulation des glucides dont la valeur est remarquablement constante. Ce phénomène est assuré grâce à des mécanismes régulateurs dont le rôle est d'adapter la libération du glucose hépatique à sa consommation périphérique. Ces mécanismes ont d'abord été soupçonnés au niveau du système nerveux central par Claude BERNARD, faisant intervenir des centres trophorégulateurs. La découverte de l'insuline et de son action physiologique sur la glycémie devait apporter la réponse à la question de l'assimilation glucidique et étayer le mécanisme du diabète.

D'autres facteurs de régulation doivent cependant être invoqués pour expliquer la constance de l'hyperglycémie tant chez le diabétique que chez le chien dépancréaté, et en particulier dans ce cas, la possibilité de réagir à une inondation glucosée du sang d'une façon très proche de celle d'un sujet normal. L'explication donnée par CANNON - puis démontrée par des expériences d'exclusion hépatiques de SOULA - fait intervenir le stockage lacunaire. A cela s'ajoutent des phénomènes vasculaires ainsi que la vague alcaline postprandiale hyperglycémiant.

La question reste néanmoins posée dans des effets aussi importants que l'abaissement ou même l'inversion de la courbe hyperglycémique consécutive à l'ingestion de glucose chez le sujet ayant reçu un régime riche en viande. S'agit-il de phénomènes purement physiques tels que la diffusion ou le stockage lacunaire ou de modifications métaboliques à la fois assez rapides et intenses pour neutraliser l'hyperglycémie ainsi provoquée.

Le problème de l'interaction dans ces conditions des amino-acides sur l'équilibre glycémique n'a fait jusqu'à présent que l'objet de recherches très partielles. Aussi, avons-nous envisagé d'une part la nature des facteurs de variation de la régulation glycémique, celle de l'équilibre acides aminés - glucides, et l'interférence des principaux d'entre eux sur la néoglucogénèse ; d'autre part, le lieu, le mode d'action et le mécanisme des interactions acides aminés - glycémie, ceci dans le cadre d'effets à court terme.

L'ensemble des recherches a été effectué chez le chien - animal de choix en ce qui concerne les interrelations glucido-protidiques - et comporte outre :

- 1°) L'analyse des agents responsables de l'auto-régulation glycémique
- 2°) L'étude des facteurs hépatiques, musculaires et extracellulaires des interférences protides-glucides
- 3°) La recherche du mécanisme d'action des amino-acides sur des facteurs du maintien de la fixité de la concentration en glucose dans le sang.

PREMIERE PARTIE
=====

AUTOREGULATION GLYCEMIQUE

ET FACTEURS DE VARIATIONS

L'organisme dispose de plusieurs moyens pour réduire les apports massifs glucosés :

1°) les uns, rapides :

- a) stockage lacunaire, par transfert du glucose du sang au liquide extra cellulaire, au cours de la traversée du réseau capillaire.
- b) glycogénèse hépatique et musculaire, accrue par la moindre élévation de la glycémie, et ceci d'emblée sous l'influence de la seule insuline circulante, avant même toute réaction pancréatique.
- c) élimination rénale : à partir d'une concentration sanguine limite, les quantités de glucose filtrées par les glomérules débordent les possibilités de réabsorption tubulaire, et du sucre est éliminé dans l'urine.

2°) les autres, plus lents : conversion en protides dans la traversée hépatique et en lipides dans le foie et le tissu adipeux.

Dès que la glycémie a retrouvé son taux normal, le glucose ainsi mis en réserve est libéré lentement par le processus inverse. Il entre alors dans l'utilisation tissulaire.

Au cours de ces variations physiologiques que nous venons de décrire, interviennent des facteurs vasculaires (débit et coefficients de filtration), biologiques (absorption intestinale et constituants biochimiques du sang), ou hormonaux.

Cependant, ils ne sont pas pour autant les seuls responsables.

En effet, les acides aminés peuvent avoir, soit directement, soit indirectement par leurs métabolites, des actions particulières sur les cycles glucidiques. C'est pourquoi nous avons cherché à connaître les points d'interférences possibles de ces facteurs avec la glycogénèse ou la glycogénolyse.

Le rapport acides aminés / glucides sanguins dont l'existence est démontrée par l'observation clinique et les données expérimentales, apparaît ainsi comme un nouveau facteur de régulation.

CHAPITRE I

AUTO REGULATION GLYCEMIQUE

L'auto régulation glycémique utilise les réserves glucidiques et extraglycidiques en mettant en jeu le fonctionnement d'agents de charge et de décharge.

I - Les réserves glucidiques

1 - Le glycogène

Le foie et les muscles sont capables de polymériser le glucose et de le mettre ainsi en réserve sous forme de glycogène. Ce mode de stockage n'utilise que le glucose. Les autres sucres sont soit éliminés dans l'urine - (galactose - fructose), soit métabolisés par d'autres voies - (pentoses).

On sait depuis les travaux de CORI que la synthèse du glycogène met en jeu des processus de phosphorylation sous contrôle enzymatique :

Schématiquement, on reconnaît trois étapes essentielles :

- phosphorylation du glucose par l'hexokinase en glucose 6 phosphate (ester de ROBISON) avec formation d'ADP.
- isomérisation par une phosphoglucomutase en présence de magnésium, aboutissant à la formation de glucose 1 phosphate (ester de CORI).
- libération des groupes phosphoriques par une phosphorylase en présence d'acide adénylique et formation de glycogène.

A l'exception de la première étape, toutes les réactions sont réversibles. Dans le foie, le parenchyme hépatique possède une phosphatase permettant à l'ester de ROBISON de redonner du glucose. Ainsi est assurée la glycolyse.

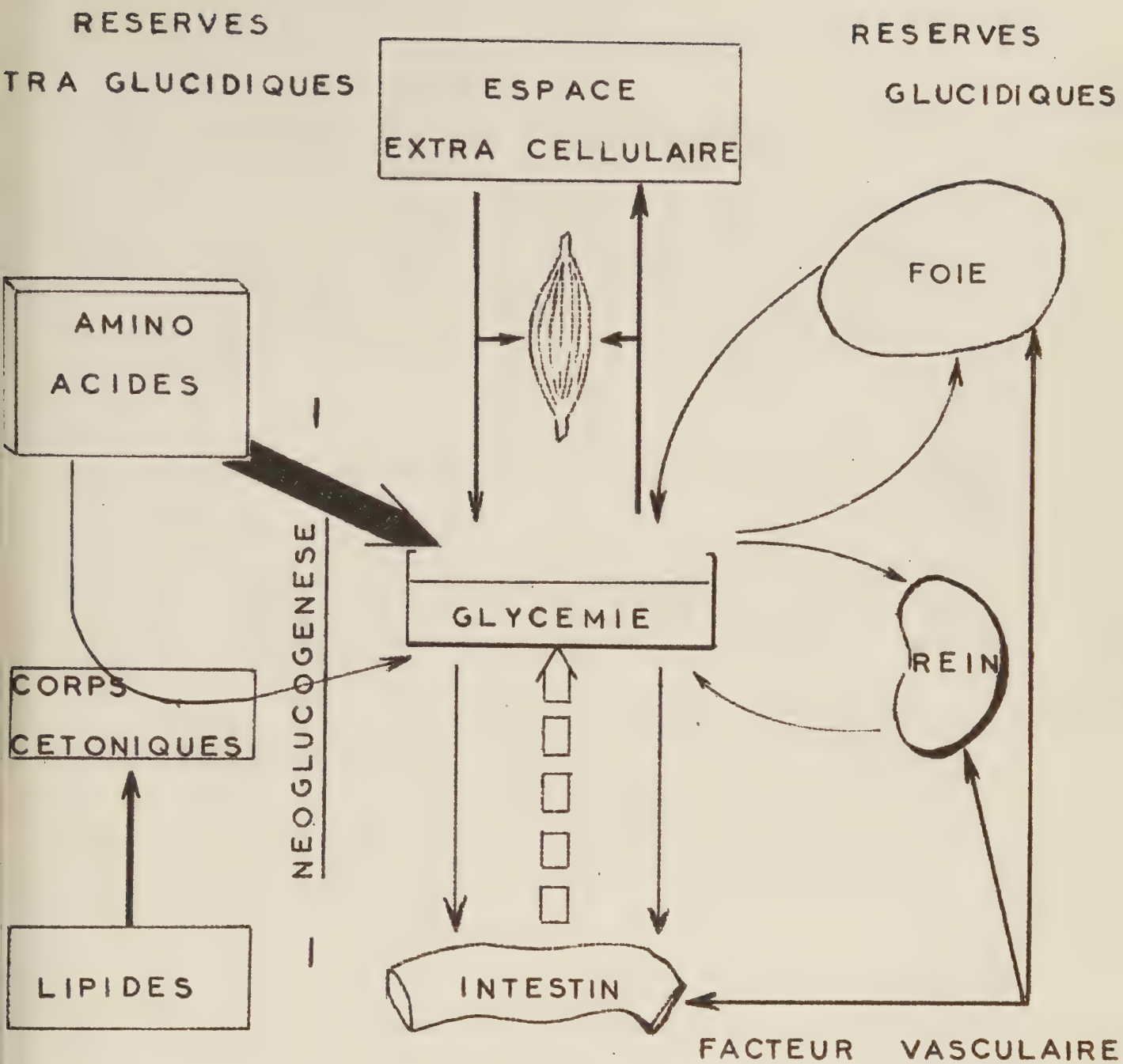


Fig 1.

REGULATION

GLYCEMIQUE

2 - Le glucose lacunaire

Le glucose du sang diffuse librement dans l'espace extracellulaire. Les travaux de CONARD ont analysé les modalités de cette diffusion :

L'ose injecté rapidement par voie veineuse à dose égale à la réserve glucosée de l'organisme est uniformément réparti dans le secteur extracellulaire en moins de 5 minutes : la glycémie qui devrait atteindre un taux de 7 g/l. n'est en réalité que de 2,20 g. à une minute et de 1,60 g. à 5 minutes. La quantité mise en réserve est proportionnelle à la glycémie.

II - Les réserves extraglycémiques : la néoglucogénèse

1 - Rôle physiologique

Quand un régime est pauvre en glucides, les amino-acides et d'autres précurseurs comme le citrate, le succinate, le propionate ou le lactate fournissent du glucose à l'organisme en quantité équivalente aux besoins énergétiques et respiratoires.

Les besoins sont importants : 100 g/jour pour le cerveau humain - 130 g. pour assurer le métabolisme basal. La réserve glycogénique ne peut pas fournir à l'organisme tout le glucose nécessaire. Il faut donc que la néoglucogénèse entre en jeu pour assurer le maintien du niveau énergétique et le fonctionnement normal des chaînes enzymatiques. On estime cet apport extraglycémique égal à 3 g/kg/24 h. (AMION et WHITE 1961 - KRONFELD et SIMSON 1961 - FORD 1963).

2 - Siège de la néoglucogénèse

La synthèse se fait essentiellement dans le foie et le rein. Ceci résulte de la présence en quantité importante d'enzymes clés qui lui sont nécessaires. Par son volume, le foie est le plus productif. Néanmoins, comme ils ont le même débit sanguin, (25 % du débit cardiaque) ces organes reçoivent la même quantité de substrat, notamment en lactate. D'où la participation active des reins au pouvoir glycolytique nul, dans cette régulation.

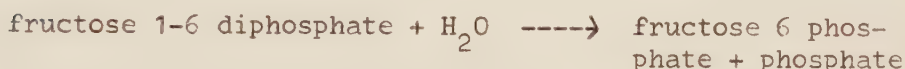
3 - Voies de la néoglucogénèse

On admet qu'elle se fait dans le sens de la glycolyse par la levée de quatre barrières énergétiques grâce à quatre types de réactions :

- a) la pyruvate carboxylase transforme le pyruvate en oxaloacétate par fixation de CO_2 (UTTER et KEECH 1960 - 1963), conjointement à l'action de la phosphopyruvate carboxykinase qui transforme l'oxaloacétate en phosphopyruvate (UTTER et KURAHASHI 1954)



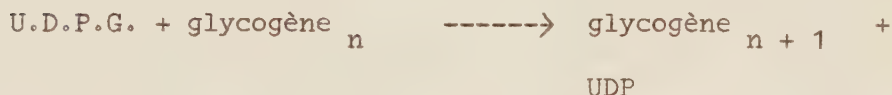
- b) la fructose 1-6 diphosphatase hydrolyse spécifiquement la liaison ester phosphorique en 1 du fructose 1-6 diphosphate :



- c) la glucose 6 phosphatase transforme le glucose 6 phosphate en glucose :



- d) la voie de l'uridine diphosphoglucose conduit à la formation de glycogène à partir du glucose 1 phosphate



Cette conception de la néoglucogénèse est fondée sur la présence des enzymes nécessaires à l'endroit où elle s'effectue et sur les données de la répartition d'isotopes (H.A. KREBS - 1963).

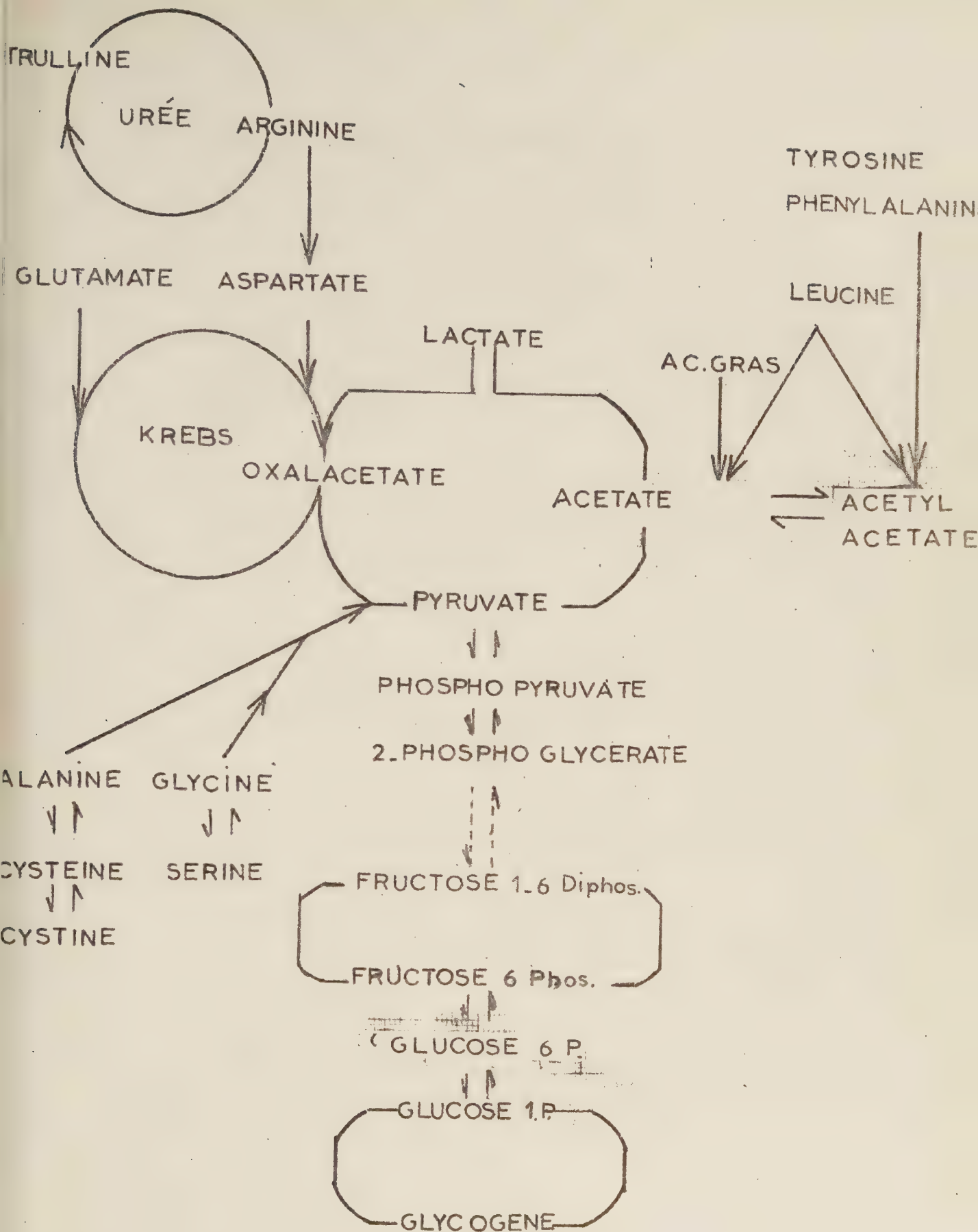


Fig. 5 INTERFERENCES DES ACIDES AMINES SUR LA NEOGLUCOGENESE

4 - Contrôle de l'intensité de la néoglucogénèse

C'est au niveau des quatre réactions que nous venons de décrire que s'établit la régulation de la néoglucogénèse.

a) Contrôle en retour de la fructose 1 - 6 diphosphatase

L'action de cet enzyme est bloquée par son propre substrat dès que la concentration de ce dernier excède 0,2 mM. Elle est aussi puissamment inhibée par l'adénosine monophosphate (AMP) à des concentrations supérieures à 0,1 mM. Ces deux modes d'inhibition sont levés par la présence du lactate qui entraîne d'une part la conversion d'AMP en ATP, et, d'autre part, l'utilisation des trioses phosphates, au cours de son oxydation propre.

Ce processus de réactivation n'est pas particulier au lactate. Il est aussi celui des α céto acides provenant eux mêmes des acides aminés. EGGLETON et HEMS (1952) ont donné l'équation suivante liant l'équilibre énergétique au fonctionnement enzymatique normal :

$$\frac{\text{AMP} \times \text{ATP}}{(\text{ADP})^2} = 0,44$$

b) Contrôle en retour de la pyruvate carboxylase.

La carboxylation du pyruvate qui aboutit à l'oxaloacétate est catalysée par l'acétyl coenzyme A.



Le pyruvate pourrait être converti en acétyl CoA qui, en l'absence d'oxaloacétate s'accumulerait. Dès la formation d'oxaloacétate, la pyruvate carboxylase serait activée - (KEECH et UTTER 1963).

En présence de lactate, l'acétoacétate provoque une forte augmentation du taux de la néoglucogénèse. Cependant, ce dernier corps, facilement oxydé, sert de substrat respiratoire. Il a ainsi une action d'épargne sur le travail de synthèse glucidique.

En résumé, en dehors des réactions enzymatiques spécifiques par lesquelles doit passer tout élément engagé dans cette synthèse, de nombreux contrôles en feed back sont commandés par le niveau des réserves énergétiques qu'elle qu'en soit son origine.

III - Agents régulateurs et utilisation métabolique du glucose

1 - L'espace extracellulaire

L'utilisation métabolique du glucose est appréciée de façon quantitative par deux méthodes différentes :

- a) sur un animal normal, au cours d'une perfusion veineuse continue de glucose, on s'efforce de régler le débit de l'injection de manière à obtenir une glycémie stable ou normoglycémie. La quantité de glucose introduite est alors égale à celle utilisée par le métabolisme. Dans ces conditions, le chien utilise de 50 à 200 mg/kg/mn de glucose quand sa glycémie passe de 0,80 g à 4 g/litre.
- b) au cours d'une épreuve de surcharge par injection veineuse rapide, l'élimination sanguine de glucose est linéaire pendant la première heure. La pente de la droite de décroissance glycémique mesure le coefficient² d'assimilation. Celui-ci est de l'ordre de 1,02 à 10^{-2} pour le chien. Chaque minute, 1,02 pour 100 du glucose lacunaire a disparu dans le métabolisme.

2 - Le foie

Le foie est l'organe utilisateur par excellence : augmentation de la glycogénèse et diminution de la glycogénolyse.

Rôle de la glycogénolyse :

On sait depuis SOSKIN que l'apport de glucose au foie entraîne une réduction de la glycémie sus hépatique. L'hyperglycémie disparue, le débit glucidique revient à son niveau initial, mais avec un certain retard, ce qui explique l'hypoglycémie fréquemment observée après surcharge.

La glycogénolyse permanente est prouvée par l'hépatectomie totale du chien dont le taux glycémique s'effondre. L'apport hépatique normal est de 4 mg/KG/mn. Mais le rôle de la glycogénolyse est limitée aux variations glycémiques inférieures à 1 g/l.

3 - Le rein

On sait que les concentrations du glucose sont identiques dans le sang et le filtrat glomérulaire. Le débit sanguin s'élevant à 0,12 l:m, il sort du système glomérulaire (0,12 x G)g de

glucose, G mesurant la glycémie. Mais les tubules réabsorbent une quantité fixe de glucose, de l'ordre de 225 mg/mn. Tant que la glycémie reste inférieure à 1,80 g., le débit glomérulaire est inférieur à $0,12 \times 1\ 800 = 220$ mg., la réabsorption tubulaire est totale, il n'y a donc pas de glycosurie. Ce n'est qu'aux concentrations supérieures qu'elle apparaîtra, proportionnellement à la concentration glucosée. Ainsi apparaît le rôle régulateur du rein. Dans les conditions physiologiques la glycosurie est un mécanisme négligeable. On ne peut la considérer comme un facteur d'élimination que chez les seuls diabétiques.

FACTEURS PHYSIOLOGIQUES DE VARIATIONS GLYCEMIQUESI - FACTEURS VASCULAIRES1 - Variations liées au débit et au volume sanguins splanchniques

Le débit normal chez le chien est de 20 à 30 % du débit cardiaque soit 26 ml/kg/mn (HYERS 1947 - WERNER et COLL 1952 - SMYTH et COLL 1953 - SAPIRSTEIN 1958 - LACROIX 1960 - JOHNSON 1963).

Des variations importantes (51 ml/kg/mn) sont observées par SHOEMAKER et ALL (1959) chez le chien anesthésié à l'éther.

Par contre, l'anesthésie au pentobarbital sodique (désignation commune : Nembutal) ne modifie pas le débit splanchnique déterminé à la Bromosulfone phtaléine (BRADLEY et COLL 1954-1956 - WERNER et HORVATH 1952 - HEINEMAN et COLL 1953 - BOLLMAN et COLL 1953 - CASSELMAN et RAPAPORT 1954).

L'adrénaline produit une augmentation importante du débit splanchnique (40 %) ainsi qu'un accroissement parallèle du débit cardiaque, quand elle est infusée aux doses de 1 à 5 µg/kg/mn durant 10 minutes (LACROIX 1960).

La noradrénaline ne modifierait pas le débit splanchnique malgré son action hypertensive (BURTON, OPITZ 1912 - CRAYSON et JOHNSON 1953 - GINSBURG et CRAYSON 1954).

Enfin, la masse sanguine splanchnique augmente de 50 % sous l'influence de l'hexamethonium (BRADLEY et COLL 1953 - COMBES et COLL 1957) par diminution du tonus veineux

2 - Facteurs vasculaires modifiant l'absorption intestinale

La circulation capillaire conditionne selon S. WELLS et R.G. JOHNSON (1934) l'absorption intestinale au niveau des villosités. L'hyperhémie au niveau des villosités, due à une simple irritation, suffit à arrêter l'absorption. Celle-ci n'est possible que lorsque le flot sanguin passe dans les capillaires lentement et sous basse pression

Chez le chat, FOLKOW et CELANDER (1951) démontrent l'origine purement nerveuse du phénomène. Les injections d'adrénaline ou de nor-adrénaline - (1 à 10 μ g) - dans l'artère mésentérique provoquent une vaso-constriction très nette dans tout le territoire mésentérique. Cette réactivité à l'adrénaline a permis à FOLKOW (1963), LUNDGREN et WALLENTIN, d'établir un coefficient de filtration intestinale par pléthysmographie. Ce coefficient est normalement de 500 ml/min/100g. de muqueuse de l'intestin grêle ou 100 ml/min/100 g. d'intestin. L'adrénaline diminuerait le coefficient de filtration de 30 à 40 %.

C. TEXTU (1963) observe les mêmes phénomènes par augmentation mécanique de la pression artérielle mésentérique. On conçoit que dans ces conditions l'absorption intestinale des sucres puisse être diminuée d'autant.

L'isoprotérenol injecté localement aux doses de 1 à 10 μ g augmente le débit de l'artère mésentérique du chien sans modifier sa pression artérielle (GREEN et COLL 1955). D'autre part, la vasoconstriction adrénergique au niveau de l'intestin est bloquée par de petites doses d'ergotamine (WOODS et COLL 1932), d'ergotoline, de dibénamine (CLARCH 1934) et d'azapétine (GREEN et COLL 1955). Dans ce dernier cas, l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline est inversée en une vasodilatation, sauf pour de fortes doses d'azapétine, tandis que les réponses vasoconstrictrices à la noradrénaline et à la stimulation du nerf splanchnique sont inhibées, mais non inversées. A faibles doses (1 ou 2 μ g), l'acétylcholine provoque une vasodilatation qui n'apparaît pas aux fortes doses à cause de l'accélération du péristaltisme et de l'augmentation du tonus musculaire intestinal.

La modification du débit sanguin intestinal par action du péristaltisme est étudiée par CELANDER (1954), puis BROWN et COLL (1958), et enfin KOCH (1959).

Ces auteurs concluent que, si l'existence de fibres sympathiques inhibitrices spécifiques au niveau de la musculature intestinale paraît peu probable, l'inhibition motrice qui accompagne la vasoconstriction intestinale au cours de la stimulation splanchnique peut être considérée comme la résultante d'une décharge surrénalienne, de la vasoconstriction locale, et, pour des stimulations supraphysiologiques, d'un "overflow" du médiateur chimique au niveau des fibres vasoconstrictrices.

3 - Facteurs vasculaires modifiant le débit hépatique

La stimulation sympathique (plexus hépatique, nerfs splanchniques) ou l'administration locale d'adrénaline ou de noradrénaline augmentent la résistance circulatoire au niveau des territoires de la veine porte et de l'artère hépatique (ANDREWS et COLL 1955 - 1956 - GREEN et COLL 1959 - LARSEN 1962). L'action est moins prononcée que dans les territoires mésentériques, et il n'y a pas de vasodilatation secondaire à la constriction engendrée par l'adrénaline. L'acétylcholine n'a pratiquement pas d'action sur le débit du foie (JOHNSON 1963). Les artérioles et les veinules afférents ainsi que les veinules efférentes semblent donc activées par les substances adrénergiques (type alpha) constrictrices. Il n'existerait pas de récepteurs du type bêta et très peu de récepteurs du type gamma.

En conclusion, les variations du débit sanguin sous l'influence de facteurs vasculaires sont susceptibles de modifier parallèlement le débit glucosé. On retiendra essentiellement l'action pressive de l'adrénaline qui peut intervenir au moment de l'absorption intestinale ou de la traversée hépatique.

II - Facteurs biologiques

1 - Facteurs physico-chimiques

Le périlstaltisme intestinal concomittant des phénomènes électriques enregistrables, ainsi que l'accroissement de la pression intraluminaire augmentent l'absorption - (ALVAREZ 1915 - THOUVENOT HARICHAUX 1963 - ANDERSON et COLL 1961).

L'hypertonie des solutions injectées dans l'intestin nuit à l'absorption (CORDIER, J.F. WORBE et CHANEL 1958 - AMDRUP et JORGENSEN 1962). Enfin, la présence de chlorure de sodium facilite le transfert de glucose (GSAKY 1959 - GARNIER et GONDARD 1962).

Le pH est selon GOLDENBERG et CUMMINS (1963) ramené à 6,8 en 10 minutes pour des solutions introduites dans l'intestin avec un pH variant de 3 à 12. Le glucose n'intervient pas dans les modifications de cette acidité.

2 - Interférence des constituants protéiques du chyme intestinal

Après ingestion de viandes ou d'autres aliments protéiques, la teneur du sang en acides aminés s'élève à 3 à 4 fois chez le chien comme chez l'homme quatre heures après un repas normal (DELAUNAY 1913, puis ZUNZ et GYORGY 1915).

L'azote aminé sanguin s'élève de 41 % chez l'homme après ingestion de caséine (FOLIN et BERGLUND 1922), de 20 à 100 % après un repas de viande de boeuf bouillie (NORD 1925) et de 70 %, 3 heures après administration de gélatine (MARTENS 1927).

Sur des chiens partiellement gastrectomisés, l'ingestion de diverses protéines ou de glutamate entraîne les modifications portales suivantes de l'acido-aminoémie (CHRISTENSEN H.N/ 1962) :

	<u>Témoin</u>	<u>1 h.</u>	<u>2 h.</u>	<u>5 h.</u>
- Caséine (100 g)	5.17	11.61	14.74	6.03
- Viande de boeuf (500 g)	6.60	6.70	16.00	14.90
- Glutamate 3 g/kg	1.10	1.59	0.98	0.71

La digestion ne libère que 16 % de la quantité totale ingérée (DENT et SCHILLING 1949).

L'absorption d'hydrolisats enzymatiques de caséine chez l'homme, mesurée par imple siphonage à l'aide d'une sonde type MILLER - ABBOTT qui permet d'isoler physiologiquement une portion d'anse intestinale, est pratiquement complète pour des solutions renfermant 5 % de caséine, et inférieure à 80 % pour des solutions à 10 % de caséine (L. ZETZEL et B. BANKS 1940).

Les mesures faites sur anses intestinales à lumière perméable sont équivalentes à celles relatives aux anses closes.

Par contre, les amino acides en solution sont rapidement absorbés, avec des particularités liées à leur nature : l'acide L - glutamique entraîne l'absence de variations du taux de glyco-colle et une diminution de l'ensemble des autres amino-acides dans le sang portal (DENT 1949 - CHRISTENSEN, STREICHER et ELBINGER 1948). Cette observation résultant d'une analyse chromatographique soulève le problème de l'équilibre plasmatique entre les divers amino-acides libres.

La tyrosine est absorbée sans aucune difficulté. Cet acide aminé dont le taux est élevé dans la caséine comme dans la gélatine est donc susceptible de jouer un grand rôle dans la régulation glycé-mique au niveau du foie puis des muscles où il sera déversé en grande quantité après un repas carné normal.

Enfin, chez le rat, A. GOLDBERG et K. GUGGENHEIM (1961), observant les variations du taux de plasma portal en acides aminés au cours de la digestion protéique à 10, 20, 30, 60, 120 et 180 mn., montrent que le maximum est atteint pour la tyrosine et la méthionine à 30 minutes.

La lysine, la méthionine et le tryptophane sont absorbés en quantité beaucoup plus faible :

Quantité introduite dans l'intestin :

Lysine	24,1 mg/kg
Méthionine	3,8 mg/kg
Tryptophane	1,9 mg/kg

Quantité maximale retrouvée dans le sang portal :

Lysine	61 µg/ml
Méthionine	12 µg/ml
Tryptophane	6 µg/ml

Ce travail est pratiquement le seul qui, à l'heure actuelle, étudie la cinétique d'absorption intestinale dès la 10ème minute suivant l'introduction dans l'estomac de mélanges protéiques. Les chiffres donnés par les auteurs montrent que l'origine protéique des amino-acides et leur concentration n'interviennent pas dans leur absorption intestinale.

De nombreuses études in-vitro témoignent du même phénomène (L. JERVIS et D.H. SMYTH 1959 - H. WILSON 1963).

3 - Rôle des constituants glucidiques

S'il est bien établi que le glucose est absorbé activement, en totalité et très rapidement, il n'en demeure pas moins vrai que d'un point de vue global cette absorption est soumise à régulation par la glycémie d'une part, par le niveau énergétique des cellules intestinales d'autre part.

- a) Glycémie : la courbe représentant la relation entre la glycémie et la vitesse d'absorption du glucose par l'intestin est une fonction logarithmique de la forme :

$$V = A - K \log G$$

équation dans laquelle A et K sont deux constantes dépendant des conditions expérimentales et G la glycémie (M. LOURAU 1951).

V est exprimée en mg/h., et G en mg/100 ml de sang. Cette fonction est limitée entre les valeurs glycémiques de 125 à 1.400 mg/100 ml.

Cependant, pour les glycémies supérieures à 400 mg/100, la lactacidémie augmente suffisamment pour modifier le métabolisme des sucres. Cette constatation est illustrée par l'étude des variations des différences de potentiel au cours de l'absorption.

- b) Potentiels électriques associés au transfert des sucres à travers la paroi intestinale

Ces données, d'origine récente, permettent de savoir si un ose est transférable activement dans la paroi intestinale et si une molécule à groupements polaires est intervenue pour diminuer ou augmenter le transfert du sucre, avec, simultanément, des variations parallèles des différences de potentiel entre muqueuse et séreuse (BARRY 1964).

A l'état normal, la différence de potentiel est de 1 à 2 mV. La présence de glucose entraîne une ΔV de 12 mV.

Cependant, on doit distinguer les mesures in-vitro pour lesquelles 28 mMoles de glucose permettent d'obtenir le maximum d'absorption, des études in-vivo où 56 mMoles de glucose assureront la même ΔV .

Cette ΔV peut varier avec :

- la nature des sucres, le galactose donnant le maximum de différence.
- l'oxygénation, qui joue le rôle essentiel. Toute anoxie de plus de 20 minutes rend le transfert du galactose impossible alors que le glucose peut encore passer : les inhibiteurs respiratoires (phloridzine à 10^{-5} M, 2,4 - dinitrophénol à $2 \cdot 10^{-4}$ M et Iodoacétate) sont les plus efficaces à cet égard.
- le transfert actif qui conditionne cette ΔV non influençable par les mouvements de liquides.
- l'osmolarité, seul facteur pour lequel les acides aminés peuvent avoir une action directe.

En effet, la ΔV (et par conséquent le transfert actif du glucose) n'est pas influencée par le mécanisme des mouvements d'ions sodium. Elle dépend exclusivement de la quantité d'énergie fournie par l'activité du cycle citrique. De cette façon, l'acide glutamique a une action métabolique directe sur le transfert du glucose.

Il existe en fait une zone maltase privilégiée, en bordure cellulaire analogue aux localisations de la saccharase et de la phosphatase déterminées par A. ROTHSTEIN (1956), pour laquelle PARSON, NEWHEY et SMYTH (1958-1963) définissent un gradient d'absorption proportionnel à la différence de potentiel et lié à l'activité respiratoire cellulaire.

Les amino acides ont là une voie possible d'action.

III - Facteurs hormonaux

Quoique la régulation glycémique puisse se faire en dehors de tout contrôle endocrinien, seule la présence d'hormones permet d'harmoniser les réactions dues aux variations brusques des concentrations glucidiques. L'insuline règle l'assimilation. Son action est antagonisée par le glucagon, les hormones sur-rénales et hypophysaires. Certaines ont une action glycogénolytiques hépatique directe. D'autres agissent par mobilisation du glucose périphérique.

1 - Hormones pancréatiques :

a) Insuline

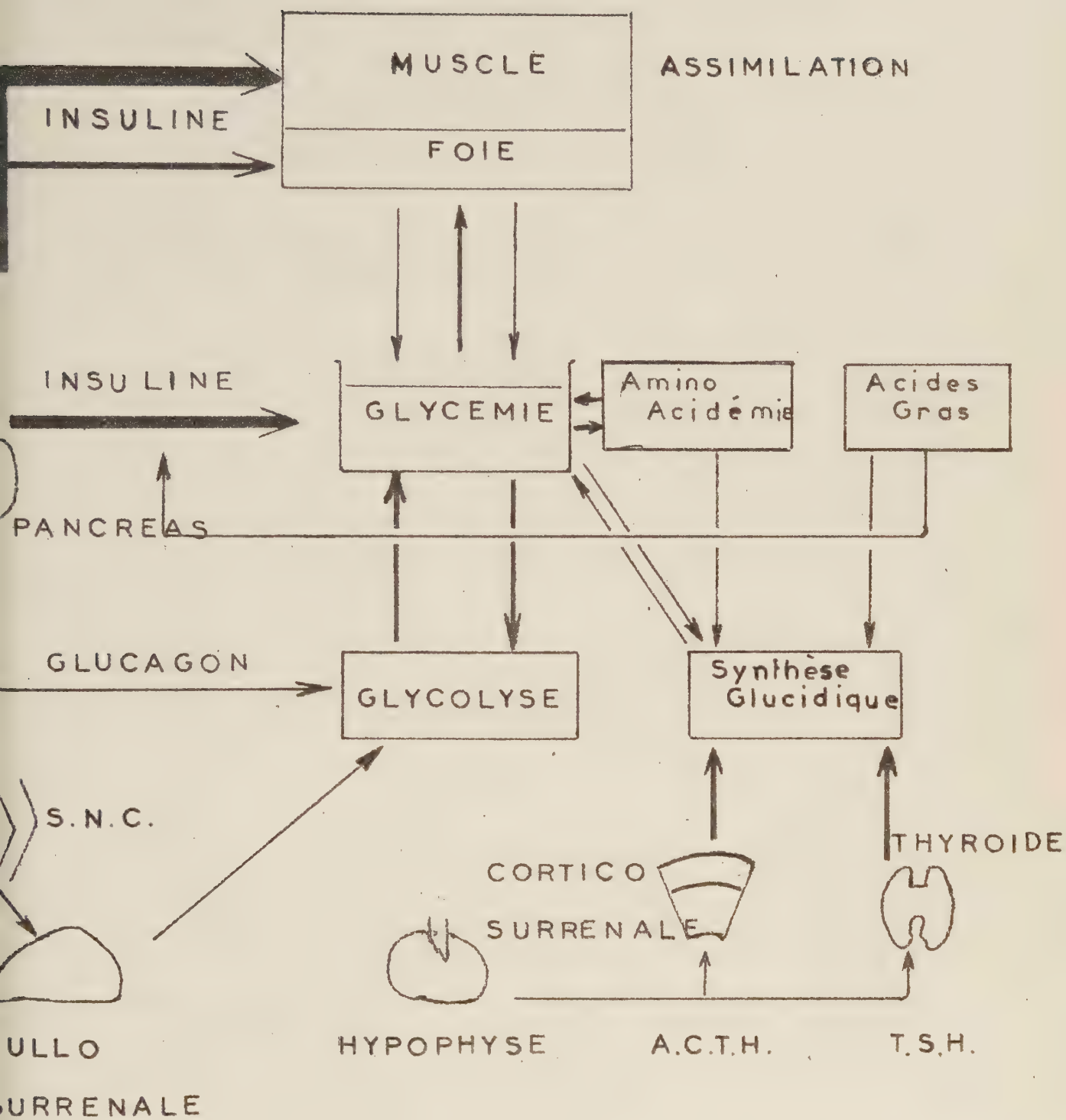
On reconnaît à l'insuline la détermination d'une série de réactions caractéristiques, témoins de son action majeure sur le métabolisme : hypoglycémie, augmentation du glycogène musculaire et hépatique, pouvoir anticétogène, modification du quotient respiratoire, chute des concentrations plasmatiques du phosphore et du potassium, réduction du catabolisme protidique. L'activation de l'utilisation du pyruvate (250mg/kg/h) explique l'étendue du champ d'action de l'hormone sur les trois métabolismes.

L'insuline est indispensable au déroulement normal de l'assimilation glucidique :

- perméabilité cellulaire
- transfert actif des sucres (LEVINE 1937)
- mise en réserve d'énergie sous forme d'ATP (KAPLAN et GREENBERG 1944)
- oxydations du glucose quand l'insuline est présente (CHAIKOFF 1951).

L'emploi de sérums antiinsuliniques de cobaye chez la souris (MOLONEY et COWAL 1955, et MOLONEY et GOLDSMITH 1957), le rat, le lapin, ou le chat (ARMIN, GRANT et WRIGHT 1960) provoque un diabète temporaire.

Utilisant cette technique, CONARD (1963) provoque chez le chien un diabète réversible par injection veineuse de 2 u/kg. La glycémie initialement à 65 mg/100 ml passe à



REGULATION HORMONALE DE LA GLYCEMIE

127 mg en 1 heure et à 150 mg en 2 heures. Dans ces conditions, l'insuline jouerait uniquement un rôle inhibiteur de la sécrétion glucosée.

Les variations du taux plasmatique en insuline ont été étudiées par FRAUCHON et ALL (1960 - 1961 - 1962), ELRICH et STIMLAIR (1964); SUTTER (1962-1964). Chez le chien et l'homme, le taux plasmatique augmente une heure après repas glucosé et atteint son maximum à le 2ème heure.

Cependant, il semble que le rat se comporte différemment de l'homme et du chien, l'inondation glucosée ne s'accompagnant pas d'accroissement de l'insulinémie (BERNARD 1964).

La fonction glycogénique de l'insuline est liée à d'autres sécrétions hormonales (HEDON et LOUBATIERES 1947), l'hormone associée au glucose n'augmente pas la glycogénèse hépatique du chat sans surrénales. Les doses d'adrénaline nécessaires à la fixation du glucose sont de l'ordre de 0,10 à 0,15 mg/kg/h., soit 100 fois supérieures au taux normal d'adrénaline circulante. Deux substances peuvent interférer avec l'insuline sur le diaphragme de rat : une substance antagoniste de l'insuline, que l'on peut mettre en évidence chez l'animal hypoglycémique, et une substance à effet insulinique dont l'apparition semble liée à l'hyperglycémie. (MEYER et MIALHE 1964).

En conclusion, l'insuline intervient sur la glucogénèse davantage par un processus d'inhibition que par une action directe sur la synthèse du glycogène. Son action garde un caractère "retard" par rapport aux hyperglycémies. Enfin, elle est liée à l'adrénalinémie.

b) Glucagon

Le glucagon, hormone hyperglycémiant du pancréas dont la sécrétion par les cellules alpha a été mise en évidence au cours de l'étude du diabète de YOUNG (DORNER 1957) est également active sur la fixation du glucose par les muscles. Son rôle est resté longtemps mal défini du fait des contaminations insuliniques au cours de son extraction.

LEFEBVRE (1962), mesurant les variations relatives des différences artérioveineuses fémorales chez le chien, recherche l'inactivation insulinique et montre qu'avec 100 µg/kg I.V. la différence artérioveineuse est augmentée de 3 à 4 fois sa valeur normale.

Le glucagon entraîne une glycogénolyse hépatique intense. Le mécanisme d'action est connu (SUTHERLAND 1964). Il s'agit d'une réaction enzymatique où interviennent le 3-5' AMP et un groupe particulaire intracellulaire. Ce mécanisme est d'ailleurs commun à l'adrénaline, à l'ACTH et au glucagon. L'insuline inhibe l'action glycogénolytique de ces trois hormones.

Sur le diaphragme isolé de rat préalablement traité au glucagon, (1 à 1.000 µg/kg IP) l'hormone augmente la glycogénèse (RAPHAELSEN 1964). Elle possède en outre une action cardio-accélératrice et vaso dilatatrice périphérique faisant baisser le débit artériel fémoral et la pression de perfusion de 1 à 3 cm de Hg (LEFEBVRE 1964). D'autres auteurs en font une hormone libératrice d'adrénaline (SARCIONE 1963), ce qui permettrait d'expliquer son action anti-inflammatoire et anti-oedémateuse (VAN CAUWEMBERGER 1964).

En résumé, le glucagon a une action glycogénolytique hépatique et glycogénogénique musculaire. Ce caractère particulier de l'hormone montre combien le métabolisme du glucose est différent pour le foie et le muscle. Nous retrouverons des analogies avec les amino acides.

2 - Hormones surrénales

a) Adrénaline

Le caractère hyperglycémiant de l'adrénaline est lié à la phosphorolyse du glycogène hépatique. Cette action est rapide et fugace. Chez le chien, l'injection veineuse rapide de 5 µg/kg provoque en 30 mn. une hyperglycémie de 50 pour 100 qui disparaît au delà de 45 mn. Cependant, l'injection sous cutanée d'adrénaline à raison de 40 µg/kg entraîne une hyperglycémie durable, avec un maximum à la 2ème heure (augmentation de 16 pour 100).

L'adrénaline agit au niveau des récepteurs alpha et beta mais n'intervient pas sur le métabolisme du glucose lui-même - (MAC CUTCHEON 1961). En effet, le blocage des récepteurs Beta se traduit par une hypoglycémie. Cependant, l'acide lactique formé suit parallèlement le taux du glucose sanguin.

On notera ainsi les glycémies (mg p. 100) avec :

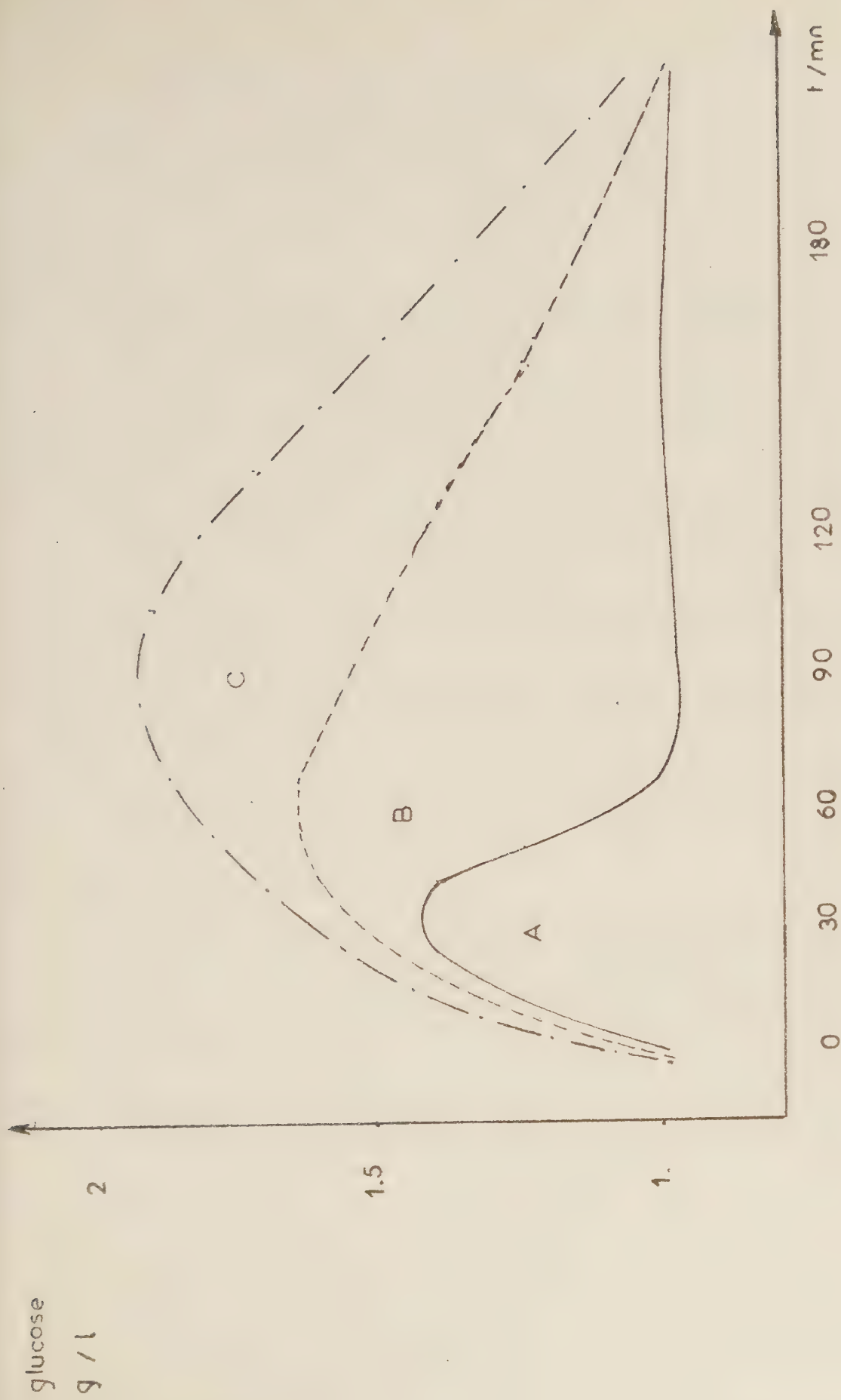


Fig 2. Valeurs comparées chez le chien de l'hyperglycémie adrénalinique, A - (5 μ g/kg IV) - glucosée (600 mg/kg per os), B - glucose + adrénaline s/c, C.

Adrénaline sans bloqueur	109
Adrénaline + Dibenziline	159
Adrénaline + Ergotamine	101
Adrénaline + Dichloroiso- protérénol	80

Les phénomènes observés après action de l'hormone sur l'intestin pendant l'absorption du glucose, relèvent étroitement de la présence des récepteurs alpha ou beta :

Injectée à la dose de 0,3 mg par voie sous cutanée en deux fois le jour même de l'expérience, l'adrénaline entraîne chez le rat une diminution de la quantité et de la vitesse d'absorption du glucose de 20 p. 100 (SOULAIRAC 1946-1947).

Reprenant ainsi les données de JUDOVITZ et VERZAR (1937), d'ALTHAUSEN, STOCKHOLM et ANDERSON (1939), puis de CLARKE et MACKAY (1942), SOULAIRAC montre que l'ergotamine et l'atropine diminuent l'absorption du glucose.

Cependant, si l'absorption intestinale est ralentie par l'injection sous cutanée d'adrénaline, l'hyperglycémie périphérique est considérablement accrue.

On sait, en effet, que l'adrénaline diminue la fixation musculaire du glucose dont le taux augmente progressivement avec l'absorption intestinale.

En résumé, l'action pharmacologique de l'adrénaline en fait une hormone à régulation rapide, par glycogénolyse hépatique et absence de fixation périphérique.

b) Hormones corticales

Au niveau hépatique, les glucocorticoïdes déterminent une augmentation du contenu cellulaire en glycogène (STETTEN 1952). L'action antagoniste de ce groupe d'hormones par rapport à l'insuline ne se manifeste qu'après ablation de l'hypophyse, la régulation se faisant normalement par l'association des effets cortisone - hormone de croissance.

Chez le rat surrénalectomisé, l'hydrocortisone (5mg/kg) augmente la concentration plasmatique en glucose. Il s'ensuit une variation parallèle de l'activité insulinaire (SUTTER 1962).

Mais les effets les plus sensibles sont obtenus actuellement par l'emploi d'hémisuccinate de cortisone (RAPHAELSEN 1964).

En résumé, la cortico-surrénale joue par excellence un rôle d'anabolisme en association avec l'hypophyse. L'action observée ne semble pas concerner les phénomènes de régulation rapide.

3 - Hormones hypophysaires

a) Neuro-hypophyse :

L'action hyperglycémiante des extraits post-hypophysaires se manifeste chez le chien normal quel que soit le peptide utilisé, lysine ou arginine - vasopressive ou même ocytocine. Elle est due à une accélération de la glycogénolyse hépatique (BAISSET et MONTASTRUC 1964).

Cependant, lorsqu'elle est associée à l'insuline (5 u.), l'ADH est hypoglycémiante. Chez le chien de HOUSSAY, l'injection quotidienne de 5 unités de vasopressine au lieu de 3 unités d'insuline ramène l'animal en mornoglycémie. Pour les auteurs précités, l'action hyperglycémiante chez le chien normal ou dépancraté relèverait "d'une libération de corticotrophine anté hypophysaire", la vasopressine exogène se comportant comme un facteur d'activation corticotrope au même titre que divers polypeptides simples.

En résumé, l'administration de vasopressine élève la glycémie du chien normal ou dépancraté par l'intermédiaire du couple hypophyso surrénalien ; elle abaisse la glycémie après exérèse de l'un des éléments de ce système endocrinien.

b) Adénohypophyse

Le diabète de YOUNG peut être provoqué par injections d'extraits anté hypophysaires. L'hormone de croissance et l'hormone lutéinisante sont responsables de l'hypertrophie des cellules alpha du pancréas qui secrètent le glucagon en plus grande quantité (DORNER 1957). Cependant, l'association de peptides pouvant entraîner la sécrétion de trophines antéhypophysaires, il est possible d'envisager l'action directe des amino acides eux-mêmes ou leurs combinaisons peptidiques.

CHAPITRE III

Interférences métaboliques de la tyrosine, de la lysine
de l'acide glutamique et du glycolle sur la régulation
glycémique

Quatre amino acides choisis dans des groupes chimiques différents sont utilisés. Ils ont des interférences sur le métabolisme glucidique par les facteurs biologiques qui dirigent leur propre catabolisme.

A - TYROSINE



LIEBIG l'isole en 1846 à partir de la caséine. La structure est confirmée par ERLÉNMYER et LIFF qui en assurent la synthèse à partir de p - aminophénylalanine.

La tyrosine est un phénol et confère aux protéines toutes les propriétés de cette classe de substances.

Elle est très répandue dans la nature. Sa solubilité dans l'eau est très faible (40 mg/l). Enfin, elle donne un spectre caractéristique dans l'ultra-violet à 293 mμ.

C'est un acide aminé indispensable.

Métabolisme :

GREENE et JOHNSTON (1942) constatent que la tyrosine injectée dans le sang chez le chien disparaît très rapidement et n'est pas éliminée dans l'urine.

MEDES (1932) faisant absorber chez l'homme 56 g. de tyrosine par doses fractionnées en 2 jours n'en retrouve pas dans l'urine. Il se forme cependant des corps cétoniques.

1° - Désamination et amination

La tyrosine donne par transamination l'acide para hydroxyphénylpyruvique. Cette réaction a lieu dans le foie et les reins - (KREBS 1933). L'acide ainsi formé se retrouve dans les urines d'enfants carencés en vitamine C. Le phénomène est reproductible expérimentalement chez le cobaye.

L'alcaptonurie et la p-hydroxyphénylcétonurie sont liées à la formation d'acide homogentisique, qui règle le débit des corps phénoliques dans l'urine.

LEVINE constate qu'un régime riche en lait de vache et pauvre en vitamine C entraîne des urines riches en acide phényl lactique.

2 - Voies métaboliques

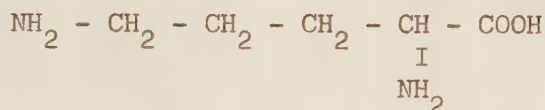
La tyrosine intervient dans la glucogénèse par le cycle de KREBS.

Cependant, au cours de son métabolisme, il se forme des corps à grande activité pharmacologique : Dopa, Dopamine, Adrénaline, et Noradrénaline, Iodotyrosine et Tyroxine.

L'orientation du métabolisme de la tyrosine reste sous la dépendance du pyridoxal phosphate et de l'acide ascorbique. Ce dernier intervient au niveau de l'oxydation de l'acide p-hydroxyphénylpyruvique en acide homogentisique et au stade ultérieur. La réaction est assurée par une tyrosinase, enzyme très abondant et catalysée par la présence d'ions ferreux. L'oxygène lui est indispensable. Ainsi, dès sa transformation en Dopa, la tyrosine fait intervenir les chaînes d'oxydation cellulaire.

Comme il s'agit d'un acide aminé cétogène, son entrée dans la néoglucogénèse aboutit à la formation de lipides. L'action de cet amino-acide sur les cycles glucidiques proprement dits se fait indirectement par les réactions d'oxydo réduction.

B - LYSINE OU ACIDE DIAMINOCAPROIQUE



Isolé à partir d'un hydrolisat de caséine en 1889, par DRECHSEL. Les protéines en contiennent souvent près de 10 p. 100. Certaines en sont dépourvues (zéine du maïs). La fonction NH_2 de la lysine est généralement libre dans les protéines et elle confère à ces molécules toutes les propriétés physiques et chimiques des amines.

Elle est très soluble dans l'eau et ses solutions sont basiques.

C'est un acide aminé indispensable ayant la plus faible réactivité biologique. Il n'augmente ni la cétose ni la glycogénèse hépatique.

Métabolisme :

La lysine est désaminée irréversiblement (WEISMAN et SCHOENKEIMER 1941) par une D-L amino acide oxydase.

Son métabolisme passe par l'acide glutarique selon la séquence suivante :

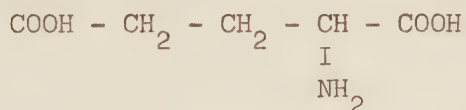
lysine --- acide amino adipique --- acide glutarique --- acide cétoglutarique --- CO_2 + acide butyrique --- acide acétoacétique --- acide acétique.

C'est donc un excellent pourvoyeur du cycle de KREBS qu'elle déclenchera à chaque injection.

Sa carence entraîne une augmentation du taux des acides organiques non cétogènes dans l'urine.

En fait, la lysine n'est pas un acide aminé gluco formateur. Son rôle est de permettre l'utilisation complète des acides gras libres du sang dont elle assure la mise en réserve sous forme de lipides. Elle augmente le niveau sanguin d'acide glutamique.

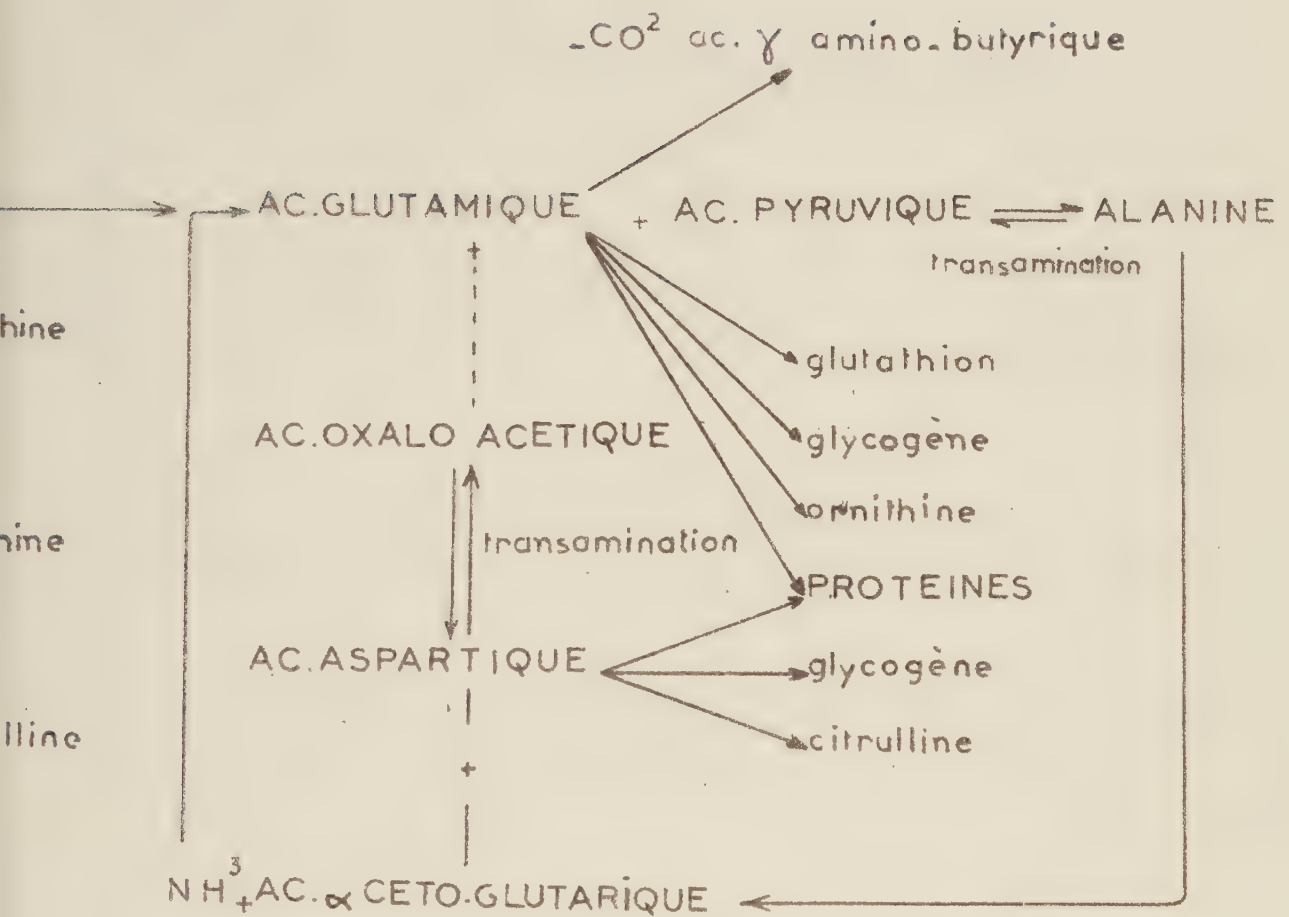
C - ACIDE GLUTAMIQUE OU α AMINO GLUTARIQUE



Découvert en 1866 par RITTHAUSEN dans un hydrolysate de gluten de blé, il est très abondant dans les protéines végétales.

Les prolamines livrent par hydrolyse 20 à 45 p. 100 d'acide glutamique.

Très soluble dans l'eau, le pH de la solution est acide.

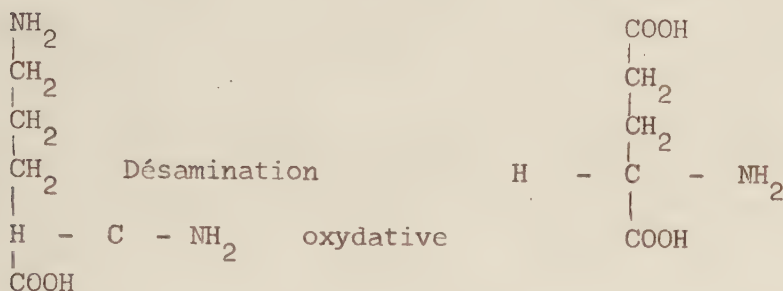


METABOLISME DES ACIDES GLUTAMIQUE ET ASPARTIQUE

Il n'est pas essentiel. Son action est à la fois glycogénique et anticétogénique (BUTTS et ALL 1937). Biologiquement, c'est le plus réactif des aminoacides par son rôle dans la transamination. Il intervient dans le cycle de l'ornithine, et représente la réserve mobile de l'azote métabolisable.

Métabolisme :

L'acide glutamique se forme par désamination de l'ornithine :



ornithine

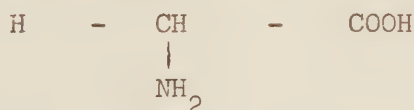
acide glutamique

Il participe essentiellement aux réactions de transamination.

Il s'éliminera dans les urines sous forme d'acide pyrrolidone carboxylique.

Du point de vue biochimique, l'acide glutamique est un corps essentiellement anabolisant, activateur des trasaminations et des oxydations cellulaires. Il est donc capable d'augmenter la glycogénèse par son propre métabolisme et par transformation de métabolites circulants (corps cétoniques surtout).

D - GLYCOCOLLE OU ACIDE AMINO ACETIQUE



Caractérisé par BRACONNOT en 1820 dans la gélatine, sa formule chimique est établie par CAHOUS en 1857.

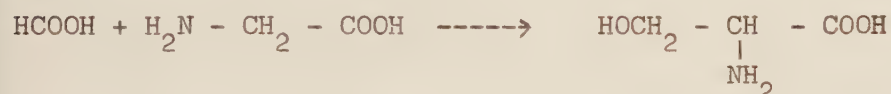
Très répandu dans la nature, la gélatine en renferme 30 p. 100. Il donne naissance à de nombreux composés nécessaires à la détoxification de l'organisme. C'est enfin un constituant musculaire de base.

Sans C asymétrique, il n'a donc pas d'isomère. Très soluble dans l'eau, ses solutions sont peu acides.

Métabolisme :

1 - La désamination du glyocolle est rapide. Elle se fait par une glycine oxydase spécifique (RATNER, NOCITO et GREEN 1944) qui est une flavoprotéine donnant naissance à l'acide glyoxalique et à de l'ammoniac. Ces corps n'ayant aucune action glycogénique, la glycine serait hyperglycémiant par une autre voie.

2 - Interconversion sérine-glycine :
la sérine se produit dans l'organisme par l'action de la glycine sur l'acide formique



Le carbone B de la sérine peut provenir de la choline (SOLOWAY 1953), de la méthionine, de l'acétone, de l'histidine, de la sarcosine (BUCHANAN et WILSON 1953).

La réaction acide formique - glycine se fait par l'intermédiaire de l'acide tétra hydroformyl folique.

D'après ces relations; toute substance donnant de l'acide pyruvique et de la sérine peut donner de la glycine. Ainsi apparaît son lien avec le métabolisme des sucres. La Glycine participe également à la constitution de nombreux éléments biologiques (dont l'hémoglobine).

3 - Action glycogénique :

MIRSKI (1938) démontre l'effet protecteur du régime protéique enrichi sur la réserve glycogénique hépatique.

OLSEN, HEMINGWAY et NIER (1943) montrent à l'aide de glyocolle marqué

au ^{13}C que la quantité fixée de l'acide aminé marqué dans le glycogène hépatique est très faible.

TODD et COLL (1948) injectant à des rats nourris à la dextrine et au mélange dextrine + glycine marquée (10 p. 100) les mêmes doses d'insuline, constatent cinq heures après l'injection que les rats traités au glyco-colle renferment 2,5 fois plus de glycogène musculaire et 10 fois plus de glycogène hépatique. Le glycogène formé ne renferme que très peu de

^{13}C provenant du glycolle.

Le glycolle et la sérine sont susceptibles d'augmenter la néoglucogénèse par leur propre métabolisme mais aussi par leur pouvoir d'activer les cycles utilisant l'acide pyruvique et l'acide glyoxalique.

CHAPITRE IV

MODALITES D'ACTION ENTRE GLYCEMIE ET AMINOACIDEMIE

1 - Données cliniques

a) Diabétiques :

L'administration per os de 10 g d'alanine à l'homme atteint de diabète atténue son acétonémie (BAER et BLUM 1930), et abaisse légèrement sa glycémie (PARNAS et WAGNER 1932).

LA BARRE et HOUSSAY (1933) constatent au contraire une aggravation du diabète chez le chien soumis à un régime protéique. C'est également l'opinion de SOULA.

En fait, chez ces malades, le métabolisme hépatique de l'azote aminé est perturbé et ces sujets sont en hyperamoniémie permanente. Or, on constate justement que dans ce cas précis, l'orotate de lysine injecté par voie veineuse (9 g. pour un homme) supprime au moins temporairement l'hyperamoniémie. Il y a donc bien là une action spécifique de certains acides aminés qui est habituellement cachée par la présence des autres constituants protéiques. L'acide orotique pourrait agir comme activateur de la lysine qui déclencherait la synthèse protéique à partir de l'azote libre (J. CAROLI 1964).

b) Hypoglycémie congénitale

Il existe chez l'adolescent un syndrome hypoglycémique sans lésions décelables apparaissant trois heures après un repas normal et lié à un régime trop riche en protéines (J.W. CONN 1936).

Chez l'enfant, à l'allaitement artificiel au lait de vache, un syndrome semblable est décrit mettant en cause la caséine. Ces malades sont particulièrement sensibles à l'absorption de la leucine (0,88 à 0,23 g/kg) alors que les sujets normaux ne le sont pas.

COCHRANE, PAYNE, SUMPKESS et WOOLF (1955) étudiant ce syndrome, montrent que la tyrosine intervient également. Cependant, ils admettent que la leucine et son catabolite immédiat, l'isovalérate,

sont les responsables de ces hypoglycémies brutales.

DIGEORGE et ses collaborateurs (1960) démontrent également l'action hypoglycémisante du précurseur de la leucine, l'acide α-céto isocaproïque sur des sujets sains, alors que l'acide isovalérique serait inactif sur les mêmes sujets.

JARRET (1964) reprenant les travaux de COCHRANE sensibilise expérimentalement l'action de la leucine par traitement préalable au tolbutamide, l'homme et le rat. La Glycémie diminue de 30 à 40 % en une heure. Le chlorpropamide et les sulfonylurées en général ont une action semblable.

Le mécanisme d'action invoqué est une sécrétion accrue d'insuline consécutive à la sensibilisation du sujet par le tolbutamide.

Enfin, le glucose et la gélatine administrés simultanément per os, ne permettent pas le développement normal de la courbe d'hyperglycémie.

Données expérimentales

a) Injections d'acides aminés

Les injections massives de glycocolle ou l'alanine (250 à 500 mg/kg) entraînent au bout de quatre heures une hyperglycémie marquée (NORD 1925 - OKADA 1930).

Le foie est responsable de cette hyperglycémie. En effet, la néphrectomie et l'hépatectomie conjuguée suppriment la néoglucoformation chez le chien recevant les injections d'acides aminés (SCHLOSSMANN 1926).

Chez le chien dépancréaté, l'ingestion de glycocolle et d'alanine augmente la glycosurie (EMBDEN et SALOMON)(1905). Cette observation est interprétée comme résultant de l'activation de la synthèse glucidique aux dépens des acides aminés libres, la synthèse protéique étant bloquée par la pancréatectomie.

LA BARRE (1933) reprenant les travaux de NORD (1926), de SCHENK (1932) et de POLLAK (1932), reproduit chez le chien chloralosé l'hyperglycémie par injection veineuse de 500 mg/kg de glycocolle.

Etant donné l'extrême excitabilité nerveuse des chiens chloralosés, l'auteur met en cause une décharge d'adrénaline importante à la suite de l'injection de glycocolle. On assisterait donc à une hyperglycémie adrénalinique.

Cette opinion ne fait d'ailleurs pas l'unanimité. Cependant, la surrénalectomie entraînerait l'absence d'hyperglycémie après une heure. Cette expérimentation exclut l'action corticale de la surrénale dont on connaît l'importance dans le métabolisme des sucres. Chez le chien dépancréaté, LA BARRE observe une action très modérée du glyco-colle. Des expériences de circulations croisées lui permettent de penser que l'hyperaminoacidémie provoquée par l'injection veineuse de fortes doses de glyco-colle entraîne un état hypoglycémique attribuable en grande partie à une exagération post adrénalinique de l'insulino sécrétion.

L'acide glutamique prolongerait l'action hyperglycémisante de l'adrénaline (F. NORD 1926). Enfin, la leucine est hypoglycémisante.

Dans toutes ces expériences d'hyperamino acidémies, on retrouve une accélération des métabolismes : BLOCH signale l'amélioration notable de l'assimilation du galactose sous l'influence du glyco-colle et de l'alanine chez des animaux soumis au jeûne prolongé.

ABDERHALDEN et GELLHORN ont trouvé que le glyco-colle et d'autres acides aminés exagèrent l'action motrice de l'adrénaline sur le muscle cardiaque en provoquant un abaissement du seuil et un renforcement de l'effet d'une dose d'hormone surrénale déjà efficace par elle-même. EKERFORS a également signalé que plusieurs amino-acides amplifient les phénomènes contractiles déterminés par l'adrénaline sur l'utérus isolé de lapine. BROOD a, de plus, mentionné que l'arginine augmente l'action vasomotrice de l'adrénaline sur les vaisseaux perfusés de la grenouille. Devant ces faits, on peut se demander si les acides aminés, au lieu de provoquer une hyperadrénalinémie, ne sensibiliseraient pas uniquement les tissus à l'action de l'adrénaline circulante.

En conclusion, les travaux analysés montrent que les acides aminés ont une action certaine sur le métabolisme glucidique. Les divergences des résultats ou de leur interprétation sont liées à la grande diversité des méthodes expérimentales. La quantité d'acides aminés injectée semble être la cause première des réactions adrénérgiques par l'agression que représente les modes d'administration.

b) Expériences d'absorption intestinales

In vitro, les absorptions intestinales d'acides aminés ne sont pas influencées par la présence de glucose (5 mg/ml) dans la solution de KREBS oxygénée et bicarbonatée (AGAR, HIRD et SIDHU 1952).

Cependant, pour chaque acide aminé le transit à travers la paroi intestinale est différent. Ainsi, la phénylalanine est très peu absorbée alors que l'acide glutamique et le glycocolle le sont intégralement en une heure. Les mouvements de l'eau sont indifférents à la présence et à la nature des amino acides.

Pour FAELLI, ESPOSITO et CAPRARO (1964), le glucose et les amino acides transitent isolément sans compétition, et la présence de l'ion Na favorise le transfert de leur mélange.

In vivo, chez le chien non anesthésié, utilisant la technique des anses isolées de THIRY-VILLA, ANNEGERS (1962) conclue que la glycine favorise le transfert du glucose quand elle vient remplacer le ClNa dans les solutions physiologiques à de fortes concentrations (100 mM/l). On peut admettre dans ce cas qu'il y a action de masse.

c) Expériences relatives aux équilibres protéiques et glucidiques du sang

Il semble démontré que l'alimentation du lapin par une farine renfermant 36 à 65 % de glucose entraîne chez cet animal une chute progressive et significative de la synthèse protéique estimée par le taux d'albumine sérique. Celui-ci passe de 40 g/l à 20 g/l en 3 mois. (COLES et MAC DONALD 1962).

Cependant, il existerait un point critique correspondant à une alimentation apportant 14 g/kg de glucose pour lequel la synthèse protéique augmenterait de nouveau. Ce phénomène serait dû, selon MUNRO, à la fixation des acides aminés par le muscle quand le régime glucosé est inférieur à 14 g/kg. Au delà, l'organisme ayant réalisé un équilibre, l'augmentation de l'albumine sérique traduirait un excédent.

Le taux de globulines n'est pas influencé par ce régime.

Chez le chien, nourri avec un aliment renfermant 52,5 % de protéines, 12,5 % de graisses et 35 % de sucres, la fixation hépatique du glucose serait diminuée (LANDAU, LEONARD et BARRY 1961).

En conclusion, des expériences diverses qui ont été réalisées, il demeure encore de nombreuses inconnues concernant en particulier l'action précise d'acides aminés de chaque groupe sur le métabolisme du glucose. Il semble cependant que les auteurs soient unanimes à reconnaître trois faits essentiels pour nous :

- l'absence de compétition vraie entre glucose et amino acides au cours de l'absorption intestinale
- l'existence d'un équilibre glucose/albumine dans le sang
- la possibilité d'une régulation endocrinienne de cet équilibre.

CONCLUSION

L'étude de l'autorégulation glucidique et de ses facteurs de variations a permis de mettre en évidence divers aspects du problème soulevé par l'action des amino acides sur l'équilibre glycémique.

On sait en effet qu'il existe une relation entre la glycémie et l'acidémie ; que des interférences sont possibles grâce à la mise en jeu de la glycogénèse ou de la néoglycogénèse et de la synthèse protéique ; que des mécanismes enzymatiques au fonctionnement rapide sont mis en cause et que les lieux de cette action sont le foie, les muscles, l'espace lacunaire, le rein.

Utilisant les méthodes expérimentales d'analyse, nous allons préciser maintenant les modalités d'action des amino acides.

DEUXIEME PARTIE

LIEU ET MODE D'ACTION DES AMINO ACIDES

METHODES D'EXPLORATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

I - Explorations fonctionnelles classiques

Nous avons utilisé trois groupes habituels de techniques destinées à quantifier l'intensité des réponses des systèmes régulateurs.

1 - Exploration du métabolisme par des épreuves de surcharges glucosées employées seules ou combinées.

- l'épreuve d'absorption orale de glucose, la plus ancienne, destinée à apprécier la riposte pancréatique (LIETMANN et STERN 1908, BAUDOIN 1908)
- l'alternance des surcharges veineuses et orales ou test de STAUB-TRAUGOTT 1930
- la surcharge intraveineuse rapide simple ou répétée (CONARD 1955) dont le décours linéaire a un coefficient mesurant la vitesse d'assimilation glucidique. Cette épreuve permet en outre d'apprécier le volume de l'espace glucose.
- l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire associée aux corticoïdes (FAJANS et CONN 1941)
- enfin, l'hyperglycémie adrénalinique liée à l'accélération de la glycogénolyse hépatique.

Elles font intervenir successivement : la diffusion du glucose dans les espaces lacunaires, son assimilation hépatique et musculaire, les décharges endocrines.

L'épreuve de surcharge par voie veineuse est actuellement la plus employée. Elle permet l'analyse des phénomènes se déroulant pendant la première heure, en mesurant à la fois l'espace glucose de diffusion et le coefficient d'assimilation.

Si l'on injecte rapidement du glucose par voie veineuse et si l'on mesure la glycémie de 10 en 10 minutes, on voit qu'elle décroît régulièrement suivant une courbe exponentielle. En

coordonnées semi-logarithmiques, les points relevés s'alignent sur une droite dont la pente est significative de l'assimilation glucidique. En prolongeant cette droite vers l'origine des temps, on détermine une concentration initiale théorique C_0 qui permet d'évaluer l'espace extra cellulaire ou espace glucose, par l'expression

$$V = Q (Q = \text{quantité de sucre injectée}) / C_0$$

L'espace glucose est égal à l'espace thiocyanate. Entre chaque mesure, et la valeur C_0 , la différence C représente le sucre disparu dans le métabolisme. Il suffit alors de multiplier cette valeur par l'espace V pour avoir la quantité de glucose métabolisée.

Le coefficient d'assimilation permet l'expression immédiate de cette mesure : si, par exemple, le coefficient est de $1,02 \cdot 10^{-2}$, et que l'espace extra cellulaire renferme 100 g. de glucose, chaque minute il disparaît

$$\frac{1,02 (100 - 1,02)}{100} \quad \text{g. de glucose}$$

Le coefficient d'assimilation glucidique dépend essentiellement de la quantité de glucose injectée pour une insulïnémie de base donnée.

2 - L'analyse expérimentale des résultats obtenus précédemment fait appel à :

- a) des préparations de sujets anesthésiés sur lesquels on réalise des perfusions d'organes à diverses températures avec des solutions glucosées de concentrations différentes.

L'organe est introduit dans un circuit de perfusion adapté au chien (KESTENS 1964).

- b) des préparations d'animaux vigiles en exclusion partielle ou complète d'organes : fistule d'Eck - pancréatectomie - ligature des veines surrénales - anses intestinales.

Rapportons ici la technique utilisée pour la mesure de l'absorption intestinale du glucose en présence ou non de lysine.

Les rats mâles, de 250 à 300 g., sous diète hydrique depuis 24 heures, sont anesthésiés à l'éther. Après laparatomie, 5 ml. de solution contenant de la D, L-Lysine base, du D + glucose ou un mélange de lysine et de glucose, sont introduits dans l'intestin grêle ligaturé à ses deux extrémités.

Nous avons réalisé six séries d'expérience en utilisant les solutions suivantes :

lysine à 0,25 p. cent, lysine à 2,5 p. cent, glucose à 5,4 p. cent
glucose à 5,4 p. cent et lysine à 0,25 p. cent, glucose à 5,4 p. cent
et lysine à 2,5 p. cent, eau.

Après 30 mn. les rats sont tués. Le contenu intestinal est recueilli par lavage avec du sérum physiologique, de façon à doser le glucose et la lysine restants. Les taux de glucose et d'azote aminé du plasma et du sang total sont déterminés, ainsi que le taux en glycogène du foie.

- 3 - L'expérimentation in-vitro sur organes isolés destinée à l'étude de l'action des hormones sur le métabolisme et la perméabilité cellulaire.

II - Techniques particulières à notre étude :

- 1 - Voie d'administration veineuse des amino acides :

a) Voie périphérique

Les acides aminés sont mis en solution dans 10 ml de sérum salé à 9 p. 1.000, et injectés rapidement par voie veineuse à raison de 10 à 30 mg/kg de poids, dans une saphène.

Des prélèvements de sang dans la saphène du membre opposé, aux temps 0, 10, 20, 30, et 60 mn. permettent de suivre les variations des concentrations en glucose dans le temps, sur le sang total et le plasma. Les rapports erythroplasmiques sont notés pour chaque prélèvement et permettent de déduire le taux de glucose renfermé dans les hématies.

Cinq chiens sont utilisés pour chaque acide aminé.

b) Perfusion portale lente

En goutte à goutte, dans la veine porte d'une solution de tyrosine à raison de 0,1 mg/kg/heure. On mesure les variations de la glycémie du sang sus-hépatique gauche. Cette épreuve est encadrée par deux injections lentes de sérum salé.

La même expérience est renouvelée avec une solution renfermant de la tyrosine et du glucose (6 mg/kg/mn).

Dans les deux cas, des biopsies hépatiques sont réalisées aux temps 0,30 et 60 minutes, dans le but de mesurer le taux de glycogène.

Cette épreuve est réalisée également pour la lysine.

2 - Voie d'administration duodénale

a) Mesures des glycémies périphériques

Sont utilisés des chiens de race commune, de taille et de poids moyens (12 à 15 kg), de sexes différents et également répartis en nombre. Ces chiens sont nourris à l'aide d'un régime à base de pain et de viande. L'expérimentation n'a lieu qu'après 10 jours d'habitation à l'animalerie.

L'épreuve est réalisée en deux temps :

- Dans un premier temps l'animal reçoit une solution glucosée de 10 % à raison de 600 mg/kg de glucose.
- Dix jours après le même chien reçoit une solution glucosée identique additionnée d'un acide aminé dans le rapport moléculaire de 1 à 60 en faveur du glucose.

Dans chaque groupe d'animaux utilisés pour un acide aminé, la moitié des chiens subit l'épreuve directe (glucose puis glucose + acide aminé), l'autre moitié, l'épreuve inverse.

Mode opératoire :

Le chien à jeun depuis 18 heures est anesthésié par injection veineuse de 32 mg/kg de pentobarbital de Sodium (Nembutal). Il est fixé en décubitus dorsal sur une table chauffante. La région abdominale inférieure et la face interne des cuisses sont largement tondues, et aseptisées.

L'une des artères fémorales est mise à nu et soigneusement dénudée.

Une sonde duodénale est introduite par la bouche jusque dans l'estomac.

On procède alors à une laparotomie abdominale en plan médian ou en sous costale droite et l'on ramène l'anse duodénale au niveau du champ opératoire. La sonde est guidée manuellement.

L'anse intestinale est réintégrée et la paroi abdominale suturée.

Trente minutes d'attente permettent d'assurer l'hémostase au niveau de la plaie.

Le chien reçoit 1 mg/kg d'héparine par voie veineuse. Un cathéter est mis en place dans l'artère fémorale permettant des prélèvements à des temps précis.

Echantillonnage :

Prélèvement de sang témoin

Injection duodénale de la solution glucosée. Puis nouveaux prélèvements sanguins aux temps :

10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, et 180 mn.

Le sang est recueilli dans des tubes à centrifuger gradués permettant de noter le rapport erythro-plasmatique.

b) Exploration du métabolisme hépatique par catéthérisme simultané de :

- la veine porte
- l'artère fémorale
- la veine sus hépatique gauche

Cette technique est inspirée de la méthode de SHUMAKER (1960).

Elle est modifiée pour respecter le courant sanguin sus hépatique de la façon suivante :

Après laparotomie, une sonde est introduite par la veine jugulaire droite, traverse le sinus cave et aborde le foie où elle est guidée manuellement jusque dans la veine sus hépatique gauche.

3 - Voie d'administration intra artérielle au cours de perfusion de membres à débit constant, la pression de perfusion étant contrôlée en permanence.

Les mêmes doses d'acides aminés sont introduites en solution saline dans le sang perfusé.

III - Méthodes de dosage

1 - Glucose

a) Dosages courants

Méthode dérivée de la réaction de NELSON (réduction de sulfate de cuivre en milieu tamponné, suivie de réoxydation par le molybdate d'ammonium et titrage en retour par le permanganate de potasse).

Technique adaptée au sang par DORCHE - MATHIAN et AVANTURIER 1951.

b) Dosages de contrôle, enzymatique du glucose vrai à l'aide de glucose oxydase selon la technique de M.D. CAWLEY, E. FRANCIS et G. KENDALL 1959.

2 - Glycogène : technique de C. GOOD, H. KRAMER et M. SOMOGYI (1933)

3 - Dosage de l'azote aminé, selon la méthode de S. MOORE et W.H. STEIN (1948)

4 - Dosage spectrophotométrique de la tyrosine, technique issue des recherches de FROMAGEOT sur les spectres de mélanges de peptides et adaptée au sang.

Principe -

En lumière ultra violette, la tyrosine présente un spectre d'absorption dont le maximum se situe à 293 m μ de longueur d'onde. Dans ces conditions, il est possible de mesurer la quantité de tyrosine libre présente dans un protéolysat ou dans le sang. Dans l'intervalle de 10^{-5} à 10^{-3} g/ml, l'absorption est directement proportionnelle à la quantité de tyrosine.

Technique :

On utilise la technique de dosage de FROMAGEOT en choisissant la bande d'absorption correspondante aux solutions dans la soude 0,1 N.

1 ml. de sang est hémolysé dans 7 ml d'eau distillée.

Les protéines sont précipitées par l'hydroxide de zinc (sulfate de zinc N/2 ajusté sur la soude 10 p. 100) 1 ml de SO_4Zn + 1 ml. de NaOH.

Filtrations sur papier sans cendres. Puis on prélève 3 ml. de filtrat auxquels on ajoute 2 gouttes de soude 2 N. La lecture se fait à 293 m μ contre un blanc contenant : 3 ml d'eau distillée additionnée de 2 gouttes de soude 2 N.

Résultats :

Le sang normal renferme 11 mg/100 ml de tyrosine libre.

Le plasma : 25 mg/100 ml

Ces chiffres sont très voisins de ceux que l'on obtient par les procédés chimiques.

5 - Dosage des cations dans le sang

Les mesures ont été réalisées à l'aide d'un spectrophotomètre de flamme Unicam S P 900, alimenté par un mélange d'air et d'acétylène et réglé dans les conditions suivantes :

	<u>Sodium</u>	<u>Potassium</u>
Longueur d'onde	589 mμ	766,5 mμ
Pression d'air	1.593 g/cm ²	1.593 g/cm ²
Pression d'acétylène	457 g/cm ²	457 g/cm ²
Largeur de fente	0,023 mm	0,08 mm

écran de verre neutre et amplification minimum.

Le plasma séparé par centrifugation a été dilué avec de l'eau distillée au 1/125 pour le dosage du potassium et au 1/1250 pour le dosage du sodium.

Pour éliminer les causes d'erreurs découlant des interférences, l'étalonnage a été réalisé pour chaque élément alcalin à l'aide de 4 solutions standards contenant des quantités croissantes de l'ion à déterminer en présence de 4 autres ions à la concentration moyenne habituellement rencontrée, soit (d'après KOHL) : a) sodium 3.540 mg/l ; b) potassium 180 mg/l ; c) magnésium 20 mg/l ; d) calcium 96 mg/l ; e) phosphore (des ions phosphates) 81 mg/l. La droite d'étalonnage pour un élément était définie par 4 points correspondant à 4 concentrations moyennes indiquées plus haut.

V - Expression des résultats

Les résultats sont exprimés par des histogrammes et des courbes comparatives d'hyperglycémies.

Dans les tableaux sont rapportés les pourcentages de variation des concentrations en glycose dans le plasma et le sang total.

Le calcul de la teneur en glucose des hématies est fait à partir de la formule :

$$C = \frac{C_s - C_p (1 - h)}{h}$$

C_s et C_p exprimant les concentrations respectives du glucose dans le sang total et le plasma, et H le rapport érythroplasmatisque.

Pour chaque groupe de résultats, les écarts sur la moyenne sont calculés par la méthode d'analyse de variance.

CHAPITRE II

MODIFICATIONS DE LA GLYCEMIE PAR LES ACIDES AMINES

I - Injectons duodénales de solutions d'acides aminés

Les solutions d'acides aminés, injectées directement dans le duodénum, à raison de 0,18 mM/kg dans de l'eau, modifient peu la glycémie du chien, à l'exception de la lysine qui entraîne une augmentation passagère de la concentration sanguine en glucose de 0,50 g. pendant une heure.

Cet effet hyperglycémiant est particulier à la lysine. L'acide glutamique dont l'efficacité est manifeste après injection veineuse, est sans action par voie duodénale.

Il est remarquable de constater que des solutions sodées amenées à pH 9, correspondant à celui de la solution de lysine, ne provoquent aucune hyperglycémie.

II - Action des amino acides sur l'évolution des courbes d'hyperglycémie provoquée par absorption intestinale de glucose

Une étude statistique de l'ensemble des résultats obtenus montre que pour chaque acide aminé engagé dans la régulation glycémique les variations obtenues sont significatives.

Les courbes suivantes donnent l'évolution normale de chaque groupe d'épreuves sur plasma et sang total.

Chaque amino acide agit sur l'hyperglycémie provoquée selon un mode qui lui est particulier. Examinons successivement les effets produits par la tyrosine, l'acide glutamique, la lysine et le glycocolle.

1 - Tyrosine

De façon constante, sur dix huit chiens d'expérience, la tyrosine a freiné considérablement le développement normal de la courbe d'hyperglycémie. Un calcul statistique montre que les maxima des concentrations en glucose dans le sang total, le plasma et les hématies s'établissent respectivement au temps 30 mn à :

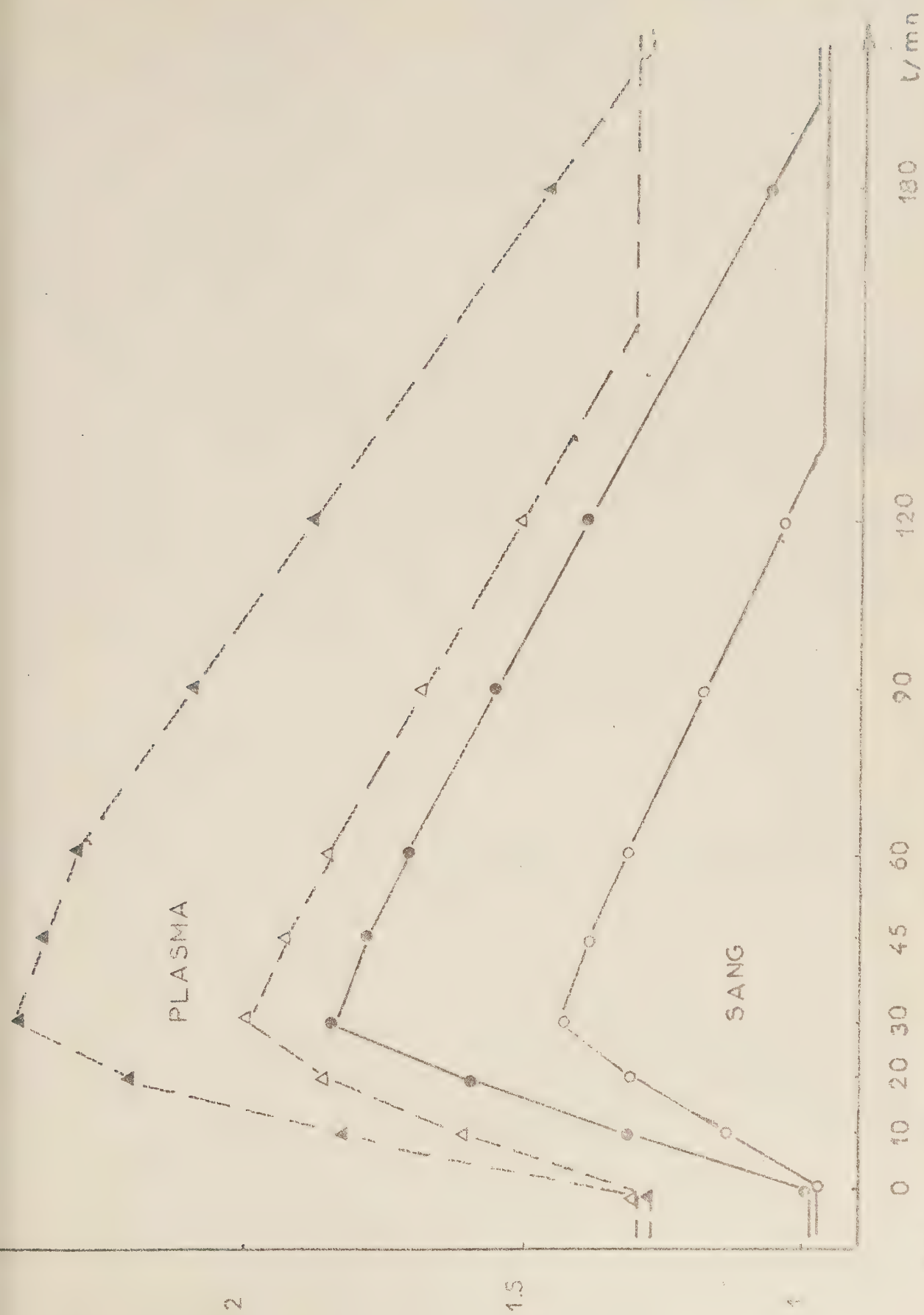


Fig. 6 Epreuves d'hyperglycémie après injection duodénale de glucose (points noirs)

ou de glucose + tyrosine (points blancs)

	<u>Glucose seul</u>	<u>Glucose + tyrosine</u>
Sang total	1,88 g	1,48
Plasma	2,58	1,94
Hématies	0,84	0,79

Soit une variation qui, exprimée en pour cent est de l'ordre de :

Sang total	21,2
Plasma	24,7
Hématies	5

Les courbes d'hyperglycémies du sang total et du plasma montrent un parallélisme étroit entre elles. Pour les hématies, les concentrations en glucose revenant rapidement à la normale, la courbe d'hyperglycémie n'est parallèle aux autres courbes que pendant 40 mn environ. Ces phénomènes se retrouvent dans les essais comme dans les épreuves au glucose seul.

Des résultats précédents on conclue qu'il y a non seulement diminution importante du taux de glucose sanguin mais encore qu'au temps 30 mn., c'est à dire au maximum de la courbe, l'écart entre les concentrations dans le plasma et dans le sang total est plus grand chez les témoins que chez les chiens ayant reçu la tyrosine/

	Plasma	Sang	Différence	p. 100
Glucose seul	2,58	1,88	0,70	27,1
Glucose + tyrosine	1,94	1,48	0,46	18,6

Les écarts moyens de concentration dans les hématies ne sont pas significatifs. Cette constance relative des concentrations du glucose dans les hématies pose le problème des variations de la masse du glucose dans le plasma.

2 - Acide glutamique

Cet acide aminé est hyperglycémiant.

En présence d'acide glutamique, le maximum de l'hyperglycémie est atteint à 30 mn. comme pour les mesures témoins et se situe plus haut. Cependant, alors que la courbe obtenue avec le glucose seul entre à ce moment-là dans une phase décroissante, celle où intervient l'acide glutamique reste étale entre 30 à 45 mn. avant d'entamer à son tour la descente.

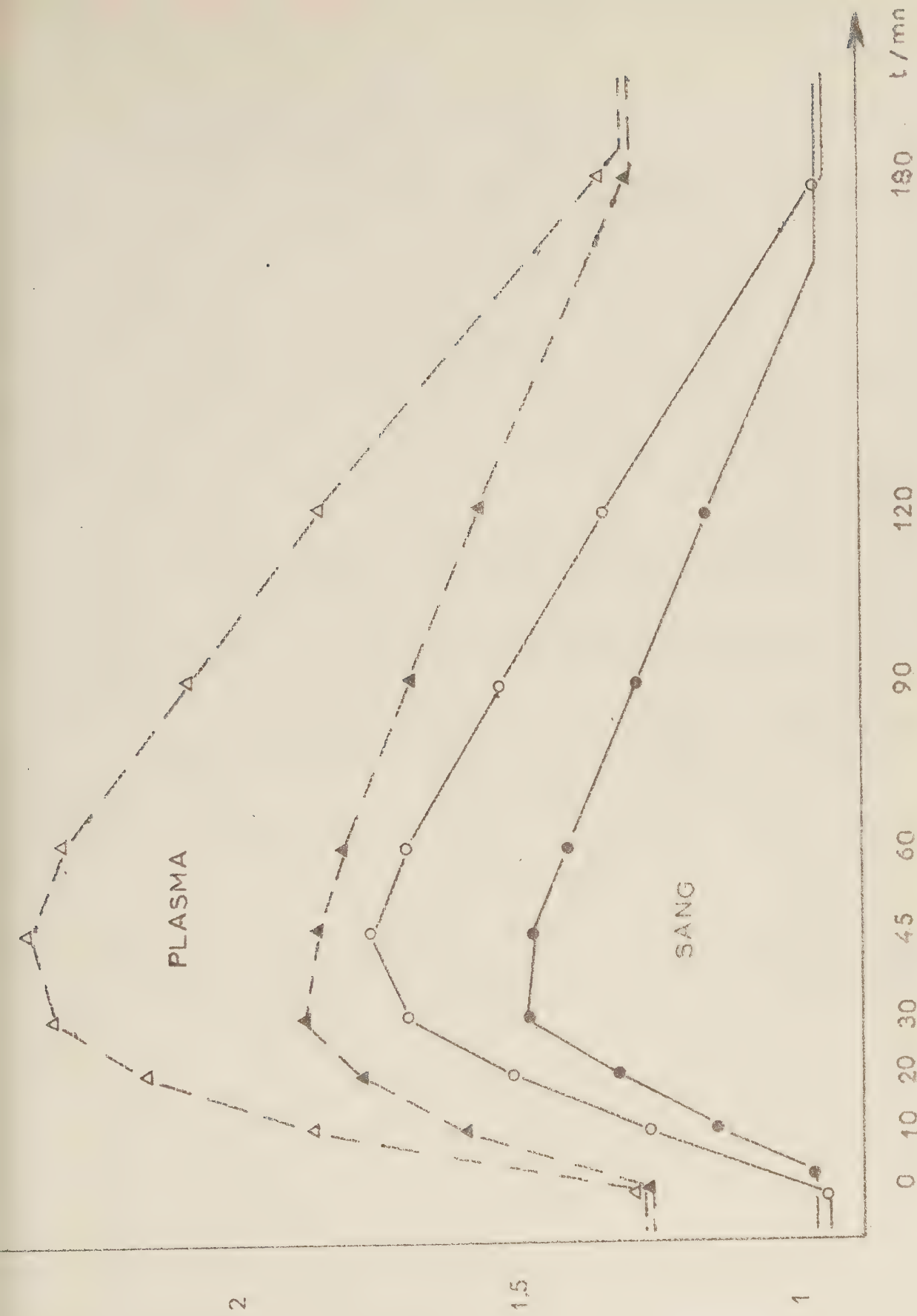


Fig 7 Epreuves d'hyperglycémies après injections duodénales de glucose (points noirs)

Acide glucosé - acide glutamique - acide aspartique

On notera, comme précédemment, les chiffres moyens suivants sur 10 chiens pris au temps 30 mn.

	<u>Glucose seul</u>	<u>Glucose + Ac. glutamique</u>
Sang total	1,47	1,72
Plasma	1,90	2,32
Hématies	0,85	0,98

soit une variation qui exprimée en pour cent, devient :

Sang total	14,5
Plasma	13,7
Hématies	13,2

Dans cette série d'expériences, l'accroissement de la glycémie proprement dite est très légèrement supérieure à celui indiqué par les mesures sur plasma.

Le taux de glucose dans les hématies est augmenté dans les mêmes proportions. L'acide glutamique a donc une action sur la perméabilité cellulaire.

Enfin, aux maxima des hyperglycémies, la différence des concentrations en glucose du plasma et du sang total est très légèrement accrue :

Glucose seul	$1,90 - 1,47 = 0,43$	22,6 p. 100
Glucose + Ac. glutamique	$2,32 - 1,72 = 0,60$	25,8 p. 100

Cet écart de 3,2 p. 100 n'est pas significatif.

En conclusion, l'acide glutamique maintient élevé le niveau d'hyperglycémie qu'il engendre dès la 30^e minute en favorisant l'augmentation du taux de glucose dans les hématies. Son action s'étend sur une quinzaine de minutes pendant les épreuves.

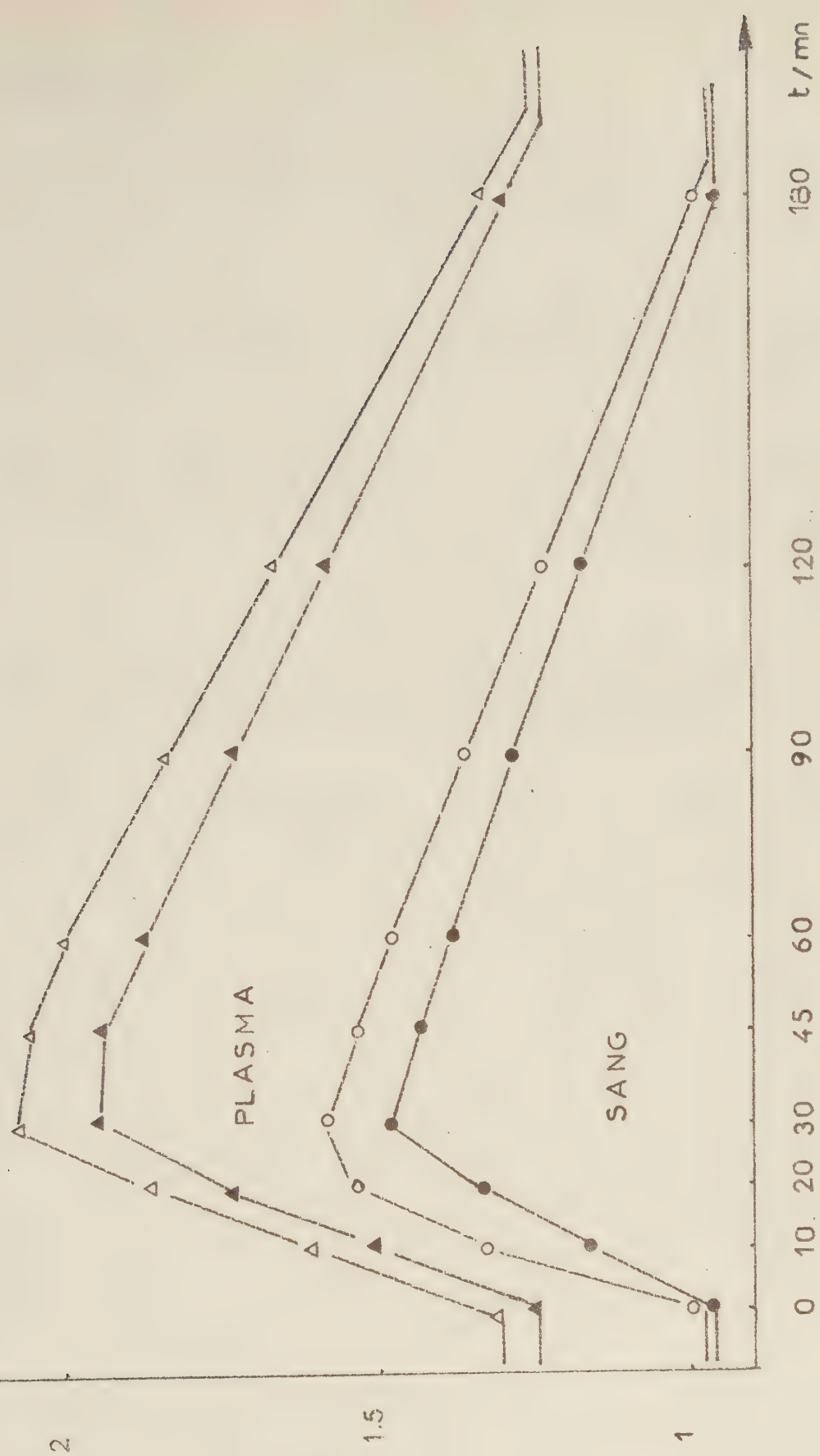


Fig 8. Epreuves d'hyperglycémies après injections duodénales de glucose (points noirs)

ou de glucose + glycol (points blancs)

3 - Le glycolle

Le glycolle est également hyperglycémiant, mais de façon moins marquée que pour les autres acides aminés d'action voisine.

La glycémie s'accroît avec la pénétration du glucose dans les hématies.

Cependant, l'examen des écarts des concentrations sang total, plasma aux maxima des courbes ne permet pas de mettre en évidence une action du glycolle sur la distribution du glucose dans l'une des deux phases du sang.

La présence de glycolle entraîne le déplacement vers la droite du sommet de la courbe d'hyperglycémie, de telle sorte que les valeurs des concentrations maximales de surcharges sont plus élevées quand cet acide est mis en présence de glucose dans l'intestin.

4 - La lysine

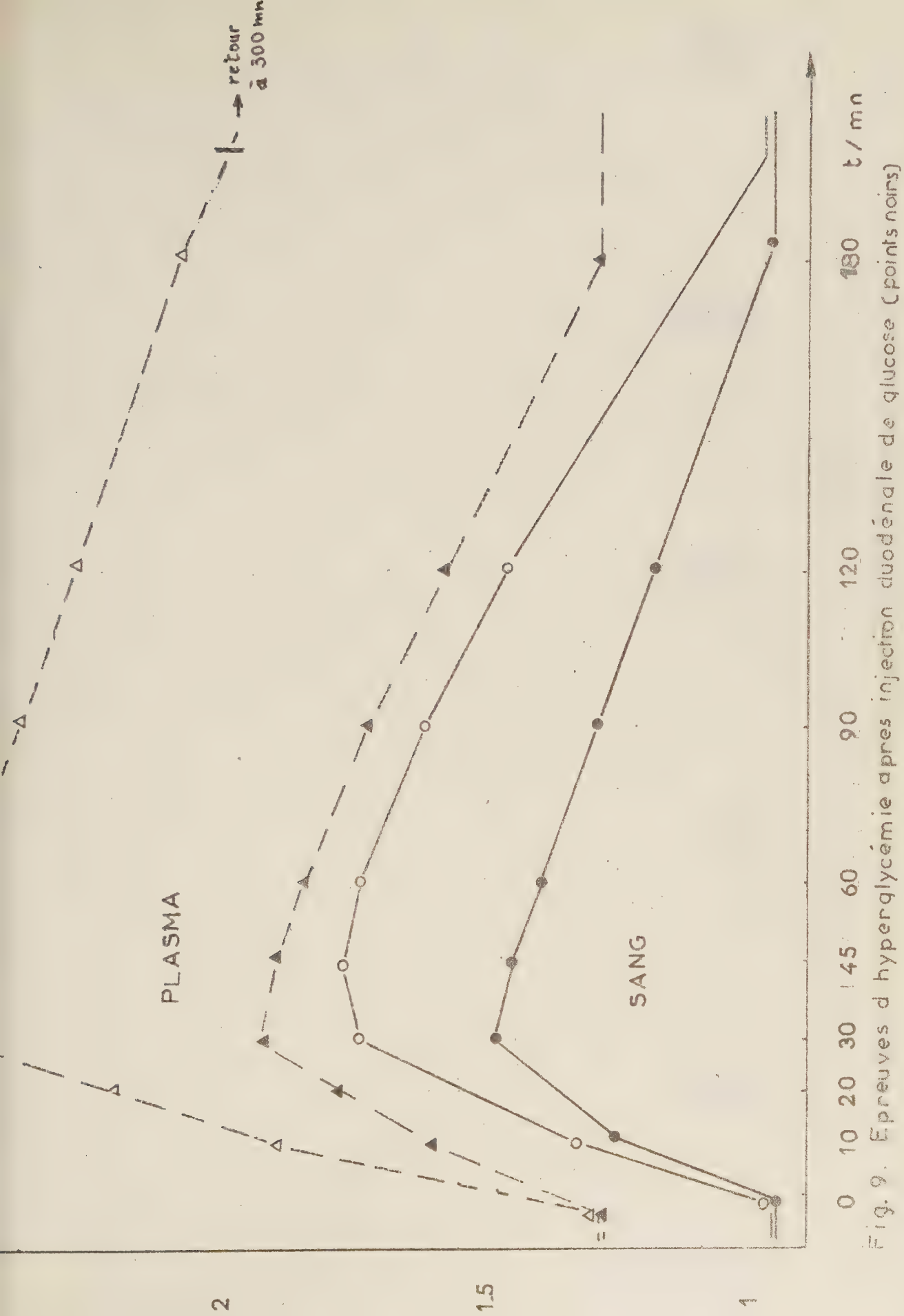
Parmi les quatre acides aminés étudiés ici, la lysine est le plus hyperglycémiant. Son action est rapide et prolongée. Associée au glucose, elle entraîne une augmentation du maximum d'hyperglycémie qui se situe vers 45 mn. et se maintient constant jusqu'au temps 60 mn.

Les chiffres moyens qui nous sont fournis par dix chiens soumis à épreuves sont les suivants :

	<u>Glucose seul</u>			<u>Glucose + lysine</u>		
	30	45	60 mn.	30	45	60 mn.
Sang total	1,60	1,41	1,26	1,73	1,77	1,73
Plasma	2,09	2,02	1,78	2,46	2,51	2,45
Hématies	0,81	0,74	0,76	0,88	0,98	0,90

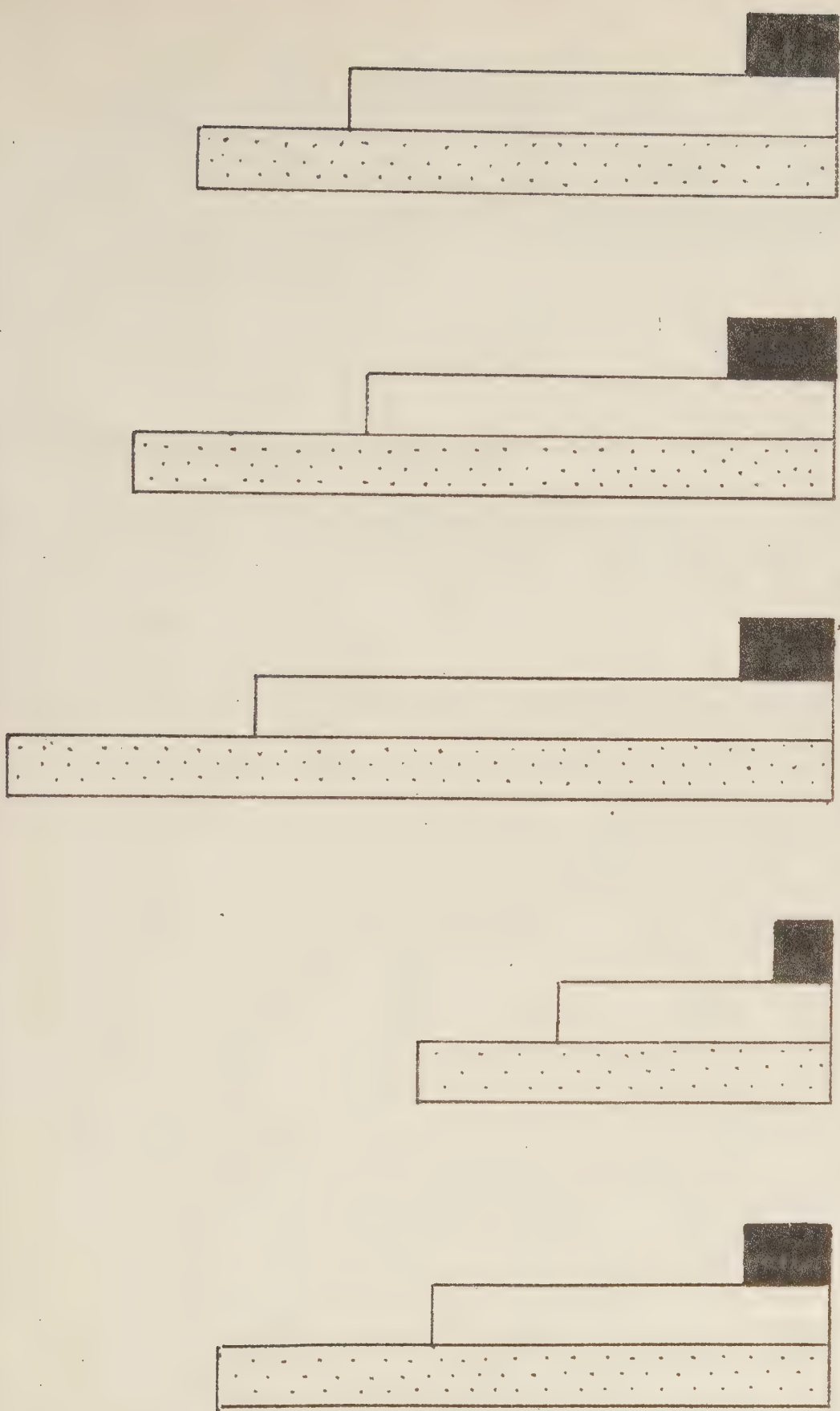
soit un accroissement relatif qui, exprimé en pour cent, est de d'ordre de :

t =	30	45	60
Sang	7,52	20,3	27,1
Plasma	15	19,5	27,3
Hématies	8	28,5	15,5



ou de glucose + lysine 6 points clairs

Fig. 9. Epreuves d'hyperglycémie après injection duodénale de glucose (points noirs)



GLUCOSE

TYROSINE

LYSINE

AC. GLUTAMIQUE

GLYCOCOLLE

Fig 10. Répartition du glucose entre plasma (colonnes pointillées), sang total (colonnes blanches) et hématies (colonnes noires) au cours de l'absorption

Le taux de glucose après 30 mn. s'élève beaucoup et de façon durable. Les écarts entre les mesures comparées des témoins et des essais évoquent l'existence d'une mobilisation du glucose hépatique, musculaire ou extracellulaire vers le sang. Enfin, le taux de glucose dans les hématies semble atteindre un palier de saturation au temps 45 avant de retourner à une valeur plus basse au moment où le plasma atteindra le maximum de sa charge en sucre.

III - Injectiones veineuses d'acides aminés

Sur des séries de dix chiens, on a procédé à des injections d'acides aminés en solution saline ou en suspension pour la tyrosine dans un volume global de 20 ml. Nous rapportons les chiffres moyens obtenus.

1 - Tyrosine

La tyrosine injectée par voie veineuse à raison de 10 mg/kg entraîne une hypoglycémie passagère commençante à 10 mn. et dont le maximum se situe à 20 mn.

Le tableau suivant donne les caractéristiques moyennes de cette évolution (écarts sur la moyenne : $\pm 0,02$).

Temps	R.E.P.	Concentrations glucose g/l				H/P
		Sang total	plasma	Hématies		
0	55	0,80	1,13	0,54		47
10	50	0,67	1,06	0,28		26
20	52	0,60	0,92	0,50		54
30	54,6	0,67	1,04	0,36		34
60	55	0,79	1,14	0,49		42
120	55	0,80	1,15	0,54		48

Il y a hypoglycémie nette à 20 mn. puisque l'écart des glycémies peut atteindre 25 p. 100. La rapidité de l'apparition de ce phénomène pose de nombreux problèmes quant à son interprétation. La sécrétion d'insuline consécutive à l'injection d'acides aminés qui est habituellement incriminée pour expliquer un phénomène d'hypoglycémie situé plus de deux heures après l'injection d'acides aminés, n'intervient pas ici, puisqu'il s'agit d'une action rapide.

Le phénomène semble intéresser la régulation physiologique de la balance entre glucose et acides aminés aromatiques. En effet, les épreuves d'hyperglycémie provoquée par injections intra veineuses rapides et massives de glucose (600 mg/kg) montrent qu'au temps 5 mn., suivant l'injection, il y a baisse de 50 % du taux de tyrosine libre dans le sang.

Ce phénomène, qui se retrouve dans d'autres espèces de mammifères, en particulier chez le mouton, semble bien lié à l'hyperglycémie. En effet, chez le chien diabétique, comme chez les animaux en état d'hyperglycémie provoquée par injection médicamenteuse, il y a hypoaminoacidémie marquée, surtout pour les acides aminés aromatiques dont le taux s'abaisse de 60 % au dessous de la normale (LODSPEICH 1961).

2 - Lysine

L'injection de lysine (15 mg/kg) est suivie d'une hyperglycémie passagère dont le maximum se situe vers 45 mn et qui se prolonge au-delà de 60 mn.

Le rapport érythroplasmaticque diminue progressivement, traduisant une dilution du sang.

La moyenne des accroissements de taux de la glycémie se situe :

- pour le sang total à 34 p. 100
- pour le plasma à 33 P. 100

Temps	R.E.P.	Concentrations en glucose			
		Sang total	Plasma	Hématies	H/P
0	56,2	0,67	1,09	0,35	32
10	54,5	0,87	1,24	0,56	45
20	53	0,98	1,55	0,49	31
45	50	1,02	1,60	0,44	27,5
75	55,5	0,78	1,33	0,30	22
120	56	0,68	1,09	0,35	32

La mobilisation des réserves glucidiques est donc ici très rapide. On constate que les variations des concentrations en glucose vont dans le même sens pour tous les éléments sanguins. Il semble cependant que le plasma soit le plus enrichi en glucose, compte tenu des mouvements importants d'eau révélés par les mesures du rapport érythroplasmatisque. Ces mouvements laissent présumer une action vasculaire périphérique importante, capable de modifier les échanges avec les espaces extracellulaires.

- 3 - L'acide glutamique est également hyperglycémiant à 12 mg/kg, mais l'hyperglycémie est plus courte que pour la lysine.

La moyenne des chiffres obtenus est rapportée dans le tableau suivant :

Temps	R.E.P.	Concentrations en glucose			
		Sang total	Plasma	Hématies	H/P
0	46,1	0,72	0,82	0,60	73
10	51,9	0,82	1	0,60	60
20	49,8	0,92	1,10	0,70	63,6
30	48,8	1	1,20	0,70	58
60	48,4	0,87	1,15	0,50	43
120	46	0,75	0,83	0,67	80

L'augmentation de la glycémie atteint 27 p. 100. A l'inverse des variations observées sous l'action de la lysine, les valeurs du rapport érythroplasmatisque évoluent en sens opposé indiquant une hémococoncentration passagère mais réelle à 10 mn. Cependant, cette variation ne suffit pas à expliquer l'augmentation de la glycémie dont le maximum n'est atteint qu'à 30 mn.

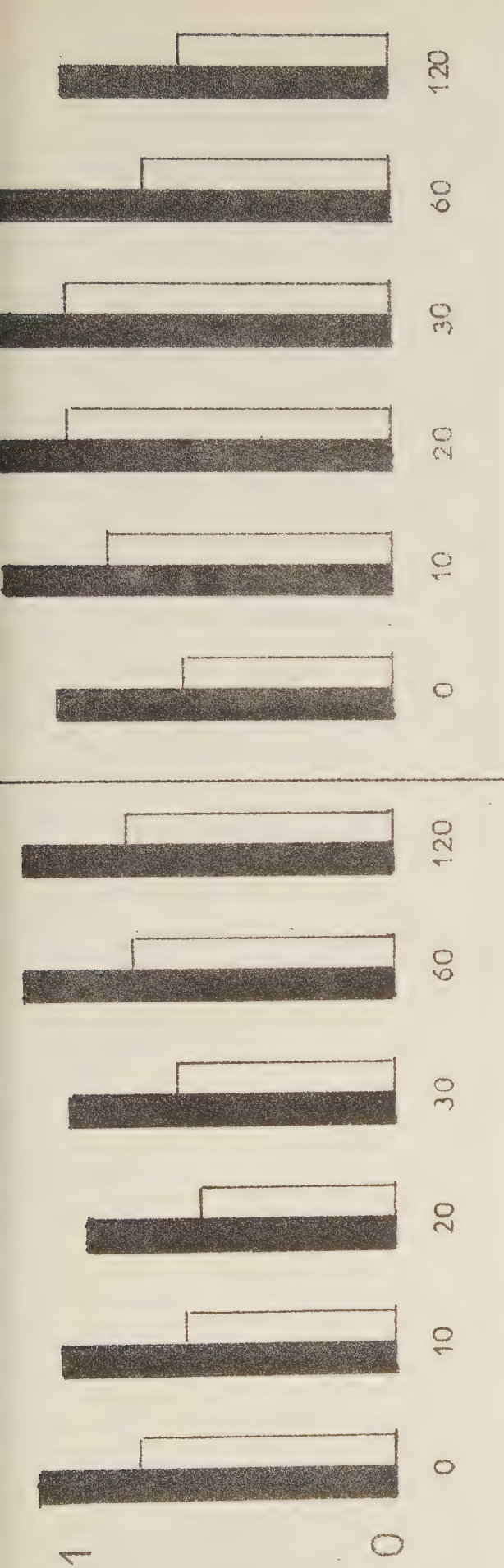
4 - Le glycocolle

Cet acide aminé est aussi hyperglycémiant. Il agit à faible dose (25 mg/kg) et rapidement. Cependant, la moyenne des maxima observés ne se situe qu'à 12 p. 100 au-dessus de la normale.

Valeurs moyennes obtenues :

Temps	R.E.P.	Concentrations en glucose				H/P
		Sang total	Plasma	Hématies		
0	44	0,87	1,10	0,59		53
10	43,2	0,91	1,20	0,59		49
20	43,8	0,96	1,25	0,59		48
30	44	1	1,34	0,56		41
60	44	0,88	1,12	0,63		56
120	44	0,87	1,10	0,59		53

Nous retrouvons ici les faits observés pour l'acide glutamique. Cependant, l'action du glycocolle demeure nettement moins importante. L'augmentation glycémique engendrée par cet acide aminé pourrait être due en partie à son métabolisme propre.



AC. GLUTAMIQUE

GLYCOCOLLE

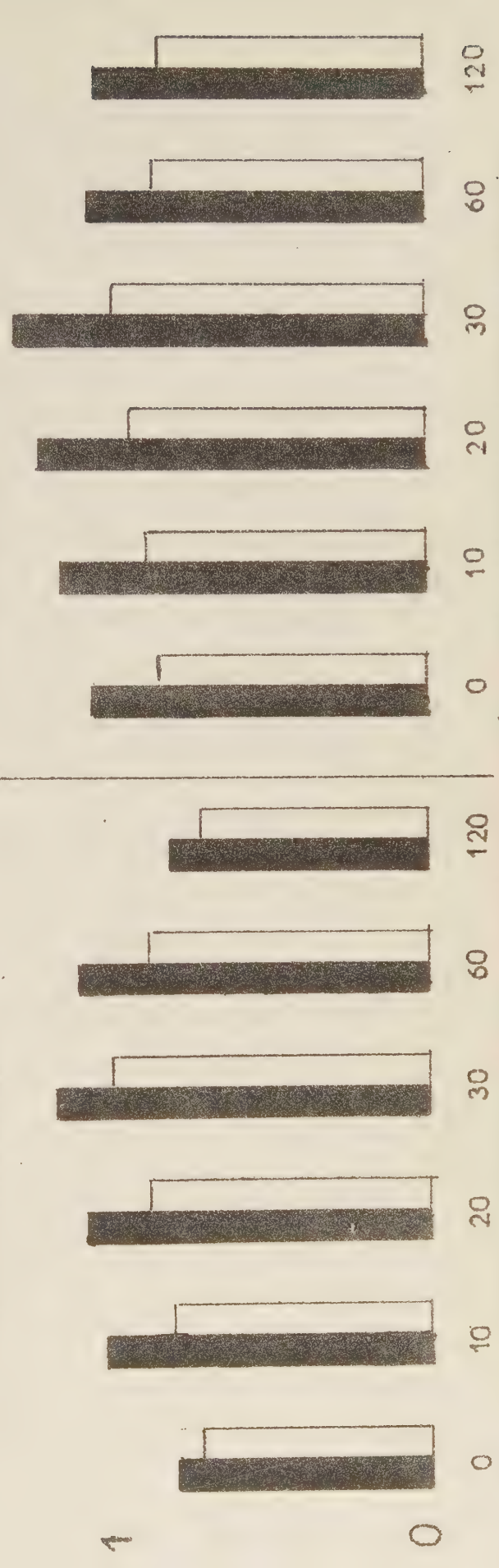


Fig 11. Tableau comparatif des variations glycémiques (colonnes blanches) en fonction

Discussion et conclusion

Des épreuves d'administration d'acides aminés par voie veineuse à des doses modérées, nous pouvons conclure qu'il y a de toute évidence une modification de la glycémie.

Elle peut aller dans le sens de l'hypoglycémie avec la tyrosine ou dans le sens opposé avec les autres acides aminés.

Des phénomènes de régulation entraînent le retour à la glycémie normale dans des temps brefs pouvant varier de 30 mn. avec la tyrosine à 75 mn. pour la lysine. La situation extrême de ces deux acides aminés dans les phénomènes observés en fait un matériel de choix dans la recherche du mécanisme et du lieu d'action en général.

La nature des acides aminés intervient, mais leurs propriétés physiques et notamment leur pH ne peuvent pas expliquer leur action sur la glycémie. Ainsi l'acide glutamique à pH 5 et la lysine à pH 9 agissent dans le même sens en provoquant l'hyperglycémie, ce qui écarte l'hypothèse d'une action du type "vague alcaline" consécutive à la sécrétion gastrique acide (ROUZAUD).

Ces amino acides agissent à faibles doses, dans le rapport de 1 à 60 en faveur du glucose. Leur activité dans les solutions glucosées où ils sont considérablement dilués, pose le problème d'une action de surface et/ou de mise en action de chaînes métaboliques.

Enfin, l'expérience montre que les mélanges d'acides aminés d'effets glycogéniques opposés n'entraînent aucune augmentation de la glycémie.

Il nous faut donc analyser maintenant les phénomènes pouvant se produire au niveau des centres de régulation après absorption normale d'acides aminés et de sucres en nous attachant particulièrement au problème soulevé par l'emploi de la tyrosine et de la lysine.

CHAPITRE III

Tyrosine et métabolisme glucidique

La tyrosine, chez le chien normal, à jeun depuis 18 heures, anesthésié ou non, provoque à la dose de 10 mg/kg par voie veineuse une chute de la glycémie de l'ordre de 25 p. 100 en 10 à 15 minutes.

Cette hypoglycémie s'accompagne d'une baisse du rapport érythro-plasmatique traduisant une action rapide sur le métabolisme de l'eau. Cependant, la répartition du glucose entre hématies et plasma n'est pas modifiée par la présence de tyrosine comme le montre l'expérience suivante :

Du sang de chien fraîchement recueilli sur héparine est maintenu à l'étude à 38 °, dans des tubes à centrifuger. On conserve 2 tubes témoins. Deux autres tubes reçoivent 1 mg/ml de tyrosine dont on assure le mélange. Au bout de 30 mn., on prélève du sang total après homogénéisation pour la mesure de la glycémie et on centrifuge les tubes pour séparer le plasma.

On constate que :

- le rapport érythroplasmatique n'est pas modifié
- le plasma a une couleur normale
- la répartition du glucose entre hématies et plasma est la même pour les témoins et pour les essais.

Ces modifications sont considérablement augmentées au cours d'injections cérébroventriculaires de 2 ml. d'une solution de tyrosine à 4 mg. p. 100. On constate en effet que ce rapport passe de 50 à 30 p. 100 en 15 mn, tandis que la glycémie mesurée toutes les demi-heures n'est pas modifiée 4 heures durant.

Il n'y a donc pas d'action directe de la tyrosine sur le système nerveux central pour la glycémie.

Or, les injections d'adrénaline par la même voie (50 µg/kg) entraînent dès la 10^e minute une hyperglycémie croissante jusqu'à 3 heures après l'injection : la glycémie augmente de 100 à 130 p. 100. Elle revient à la normale en 5 heures.

On en conclue l'absence d'une action indirecte par sécrétion d'adrénaline engendrée par l'excitation du système nerveux central après administration veineuse de tyrosine.

S'il n'y a pas d'indice d'une action par voie veineuse, du moins est-il possible de montrer l'existence d'une certaine analogie d'effets entre tyrosine et insuline.

On sait que la régulation hypophysaire de la glycémie repose sur l'équilibre des sécrétions d'hormones somatotrope et de vasopressine (BAISSET et MONTASTRUC 1959).

L'A.D.H. est hyperglycémiant mais l'association d'A.D.H. et d'insuline renforce l'action hypoglycémiant de l'insuline.

Chez le chien normal, la vasopressine double la durée de l'hypoglycémie engendrée par la tyrosine (10 mg/kg). On obtient donc les mêmes effets que ceux observés après injection simultanée d'insuline (0,5 u/kg) et de vasopressine (1 u/kg).

La synergie insuline tyrosine pose le problème de la dépendance de l'acide aminé par rapport à l'hormone. C'est pourquoi il nous faut étudier l'action de la tyrosine sur la mise en réserve du glucose et sur son utilisation chez le chien normal et chez le diabétique en envisageant successivement :

- l'absorption intestinale du glucose, voie naturelle d'apport
- le stockage extracellulaire
- la fixation hépatique
- l'utilisation métabolique du glucose par les muscles
- l'élimination sucrée au cours du diabète.

I - Tyrosine et absorption intestinale du glucose

- 1 - On sait que les amino acides aromatiques sont absorbés lentement au niveau de l'intestin (CHRISTENSEN H N 1948) alors que le glucose l'est rapidement
- 2 - Cependant la courbe d'hyperglycémie périphérique est modifiée après injection duodénale de glucose + tyrosine (chapitre III) L'apport de glucose artériel à l'intestin est diminué Dans ces conditions la vitesse d'absorption intestinale du glucose est augmentée conformément à la relation de LOURAU
- 3 - Les cinétiques d'hyperglycémies portales et périphériques simultanées établies sur onze chiens soumis aux épreuves d'absorption intestinale de glucose (600 mg/kg) ou de glucose + tyrosine (10 mg/kg) montrent que :
 - a) pendant les 10 premières minutes les courbes d'absorption sont identiques
 - b) entre 10 et 25 mn. il s'établit pour la tyrosine un plateau suivi d'un accroissement de la glycémie portale dont le maximum est très voisin de celui du témoin
 - c) la pente d'élimination du glucose est la même dans les deux cas

Au total ce qui différencie les deux épreuves c'est la plus grande valeur de $V - A$ au moment du maximum quand la tyrosine est présente dans l'intestin

- 4 - Ces résultats sont confirmés par les études chez le rat (WORBE BACQUES, PERES 1963) Dans cette espèce on constate en effet que la quantité globale de glucose absorbée par l'intestin en 30 mn n'est pas modifiée par la présence de tyrosine dans l'intestin

Le rapport $\frac{V - A}{V}$ des glycémies artério-veineuses de l'intestin est augmenté par la présence de tyrosine ce qui traduit une plus grande fixation du glucose au niveau des centres régulateurs

GLUCOSE					GLUCOSE + TYROSINE				
VP	A	VP - A	$\frac{VP - A}{VP}$	t	VP	A	VP - A	$\frac{VP - A}{VP}$	
0 82	0 89	- 0 07	-	0	0 80	0 90	- 0 10	-	
0 80	0 90	- 0 10	-	1	0 82	0 92	- 0 10	-	
0 85	0 94	- 0 09	-	2	0 82	0 94	- 0 12	-	
1 75	1 02	+ 0 73	42	5	1 90	1 02	+ 0 88	46 5	
2 05	1 21	0 84	41	10	2	1 10	0 90	45	
2 20	1 28	0 72	32 8	15	2	1 20	0 80	40	
2 18	1 45	0 73	33 2	20	2 10	1 30	0 80	38 1	
2 14	1 57	0 57	26 6	25	2 20	1 40	0 80	36 2	
2 15	1 70	0 45	21 0	30	2 22	1 50	0 72	32 2	
2 15	1 76	0 39	18 1	35	2 21	1 52	0 69	32	
2 12	1 75	0 37	17 4	40	2 18	1 50	0 68	31 2	
2 09	1 74	0 35	16 7	45	2 14	1 46	0 68	31	
2	1 55	0 45	22 5	60	2	1 41	0 59	29 4	
1 80	1 38	0 42	23 4	90	1 80	1 30	0 50	27 8	
1 70	1 20	0 50	29 4	120	1 70	1 16	0 54	31 8	
0 85	0 90	- 0 05	-	180	0 80	0 90	-	-	

Influence de la tyrosine sur le rapport $\frac{V - A}{V}$ des concentrations en glucose dans la veine porte et l'artère mésentérique du chien au cours d'absorption intestinale de solutions glucosées

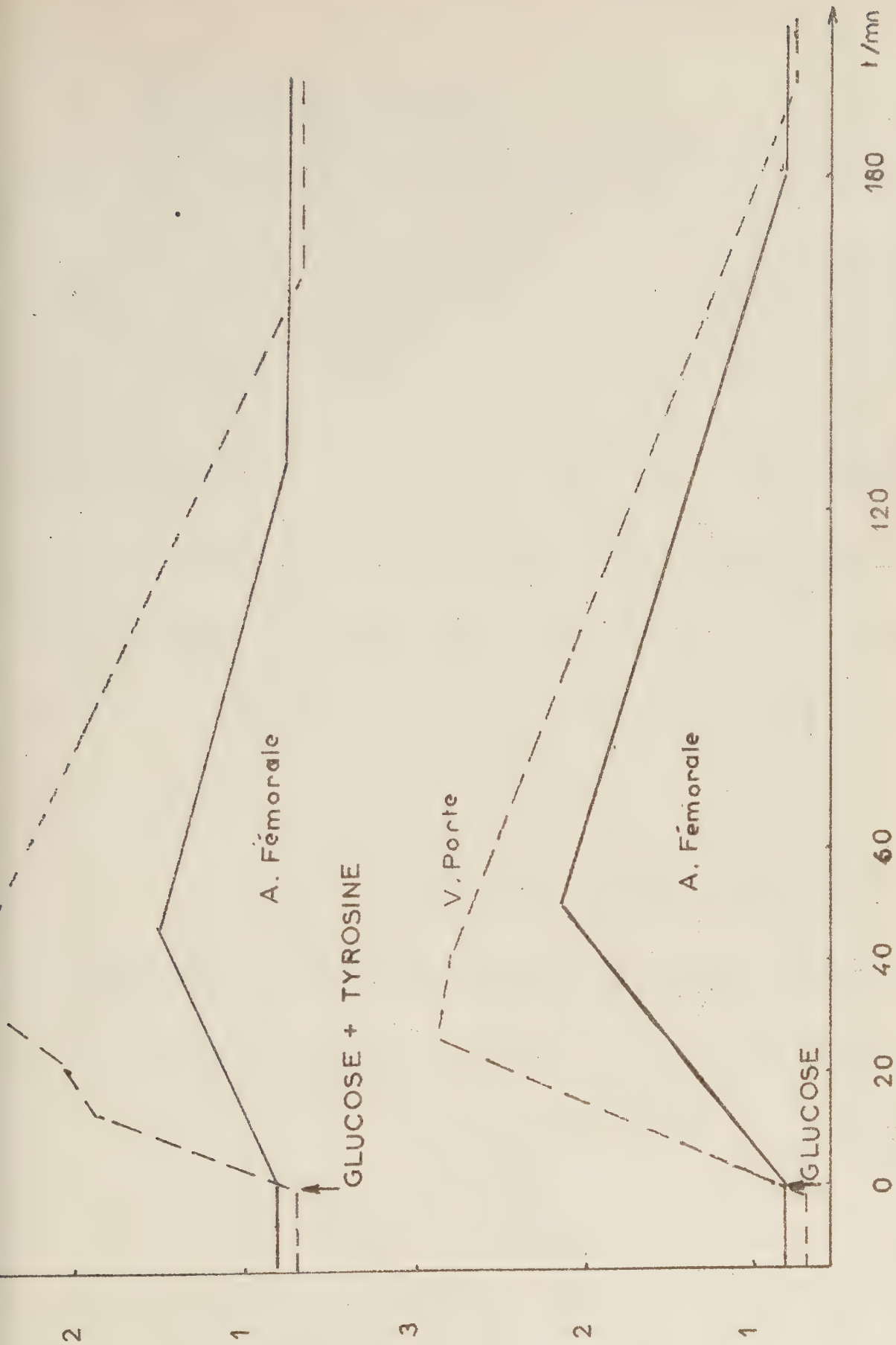


Fig. 12 Evolution des concentrations plasmatiques en glucose dans la veine porte (trait discontinu) et dans l'artère fémorale (trait plein) au cours

II - Hyperglycémie par voie veineuse

Chez le chien normal, le coefficient d'assimilation glucidique augmente de 15 p. 100 quand la tyrosine est associée au glucose. Le volume de glucose est accru simultanément.

Des mesures ont donné chez 10 chiens les résultats suivants :

Epreuves	Glucose	Glucose + tyrosine	Vol thiocyanate
Volume glucose			
$\frac{Q \text{ (mg glucose)}}{C^{\text{on}} \text{ de surcharge (mg/ml)}}$	$3,200 \pm 0,530$	$4,920 \pm 0,674$	$3,310 \pm 0,018$
coeff. d'ass. du glucose	$1,10 \cdot 10^{-2} \pm 0,016$	$1,35 \cdot 10^{-2} \pm 0,024$	-----

Q = mg de glucose injecté

Cs = Cd - Co où

Co = glycémie de base

Cd = concentration maximale théorique
extrapolée au temps 0

Cependant, lorsque la tyrosine est associée au galactose le coefficient d'élimination est inchangé. Par contre l'espace galactose est augmenté de 20 p. 100

En conclusion, les épreuves de surcharges par voie veineuse permettent de mettre en évidence deux faits :

- Rétension par les espaces extracellulaires d'une plus grande quantité de glucose après injection veineuse, supprimant de ce fait la glycosurie d'habitude normalement au dépassement prolongé du seuil glycémique (au-delà d'une demi-heure)

- Accélération de la consommation tissulaire du glucose comme en témoigne l'augmentation du coefficient d'assimilation glucidique

III - Fixation hépatique du glucose

1 - Glucogénèse normale et insulinémie

Observations sur l'animal entier :

Avant 1940, l'emploi de l'insuline non purifiée conduit à des résultats contradictoires du fait de la présence de glucagon démontrée par STAUB et COLL en 1953

En 1945, DE DUVE montre que chez les animaux hépatectomisés et sous insuline, la normoglycémie est rétablie avec des doses de glucose moindres que sur l'animal normal.

Les recherches s'orientent alors dans deux directions :

- libération du glucose, - et consommation périphérique d'une part, glycogénogénèse d'autre part.

a) Libération du glucose et consommation périphérique

La glycémie sus-hépatique se situe à 1 g/l. Cependant, sous l'action de l'insuline, le glucose est retenu dans le foie : (BONDY et ALL 1949, BEAR, BILLING, SHERLOCH) chez le sujet normal comme le diabétique, ou chez le chien en anastomose porto-cave (MADISON - GRAIG).

Des observations identiques sont faites à l'aide du radio-glucose par SEARLE et CHAIKOFF (1952) puis par DRUM et COLL (1957).

En 1958, REICHARD observe le même phénomène après insuline injectée par voie sous cutanée, chez le chien en hyperglycémie provoquée par injection IV de glucose ou de glucagon

Parallèlement, l'augmentation de la consommation périphérique est démontrée par SHOEMAKER (1961) et par FRANKSON et ALL (1963) à l'aide de radio-glucose.

La captation du glucose par le foie n'est accélérée par l'insuline que dans le cas d'hyperglycémie (COMBES et ALL 1961)

Ce caractère différencie l'action de la tyrosine de celle de l'insuline par le fait que l'acide aminé étudié augmente la glycogénèse même en normoglycémie fixée à 1 g/l

Le foie du chien normal perfusé à 38 ° en normoglycémie (P J KESTENS) est capable de fixer 330 mg de glucose en 30 mn soit :

avant insuline : 173 ± 22 mg/100g de tissu hépatique en 30 minutes

après insuline : 95 ± 10 mg/100g 30 mn après injection de l'hormone (2 à 20 U I)

Il n'y a donc pas accélération de la captation du glucose

Selon LAMBOTTE (1963), l'insuline marquée à l'iode 131 est détruite dans le foie et l'iode est libéré, de telle sorte qu'elle n'a pas le moyen d'agir au niveau de cet organe. Par contre dans le muscle l'insuline n'est pas détruite

Selon KESTENS (1964), l'insuline fait capter le glucose par la cellule hépatique d'où résulterait une hyperpolarisation de la membrane cellulaire. Parallèlement à cette action, les phosphates sont captés en plus grande quantité sous l'action de l'insuline, qui permettrait ainsi l'augmentation du taux d'ATP destiné à d'autres métabolismes

En conclusion, de toutes ces données bibliographiques il ressort que :

- l'insuline augmente la captation du glucose hépatique in vivo
- son action glycogénogénique observée sur l'animal entier s'avère négative pour le foie isolé, pour lequel l'accélération des échanges entre le glucose sanguin et le glycogène hépatique est nulle à 38 °
- les mécanismes de régulation de la glycémie et de la glycogénogénèse sont donc différents au niveau du foie et du muscle
- cependant, selon KESTENS, à 20° l'insuline serait capable d'agir sur la fixation du glucose par le foie perfusé (175 mg/100g de foie et par heure). Ce résultat dû probablement au blocage de l'insulinase à 20°

fait ressortir l'importance des facteurs physiques dans l'exploration fonctionnelle du foie en ouvrant la voie à l'utilisation de l'hypothermie modérée en chirurgie

- Glycogénèse hépatique et tyrosinémie

Les données expérimentales qui précèdent justifiant la méthode utilisée ici pour l'étude de l'action de la tyrosine sur le métabolisme hépatique :

- maintien de la température et des propriétés physiques du sang perfusé
- équilibre dynamique et oxygénation sanguine convenables

Utilisant les techniques de perfusion portale il est possible d'observer les effets produits par les injections lentes et prolongées de tyrosine sur la glycémie sus hépatique et la glycogénèse

Le tableau suivant résume l'ensemble des résultats obtenus :

Temps	Concentrations en glucose							
	Sérum salé		Tyrosine 0.1 mg/kg/mn		Glucose 6 mg/kg/mn		Glucose + Tyrosine	
	ST	P	ST	P	ST	P	ST	P
5	1.10	1.48	1.15	1.55	1	1.30	1	1.30
10	1.10	1.48	1.12	1.55	1	1.30	1	1.30
15	1.15	1.55	1.12	1.50	1.70	1.95	1.60	1.78
20	1.15	1.56	1.11	1.46	1.80	2.05	1.55	1.76
25	1.15	1.60	1.04	1.40	1.90	2.10	1.40	1.65
30	1.15	1.60	0.98	1.37	2.05	2.20	1.30	1.50
45	1.10	1.50	1.10	1.60	1.70	2	1.45	1.68
80	1.10	1.50	1.10	1.50	1	1.30	1	1.30
Gain en glycogénèse à 30 mn			0.60 g/g		1.73 g/g		1.98 g/g	

Captation du glucose par le foie sous l'influence de l'injection portale de tyrosine 0,1 mg/kg/mn et de tyrosine + glucose (6 mg/kg/mn)

L'examen du tableau montre que :

- la tyrosine facilite la fixation hépatique du glucose
- ce glucose est stocké sous forme de glycogène
- les hyperglycémies portales sont mieux tolérées par le foie quand il y a présence de tyrosine

Cette action glycogénique de la tyrosine à faible concentration montre par comparaison avec l'action de l'insuline que cet amino-acide agit sur le métabolisme cellulaire hépatique

- Fixation périphérique du glucose

1 - Les phénomènes normaux de la fixation

Le glycogène musculaire est beaucoup plus stable que le glycogène hépatique et, d'autre part l'activité insulinique est bien plus importante que pour le foie

La différence artério-veineuse des glycémies fémorales chez le chien atteint :

300 mg/l pour un taux d'insulinémie normal

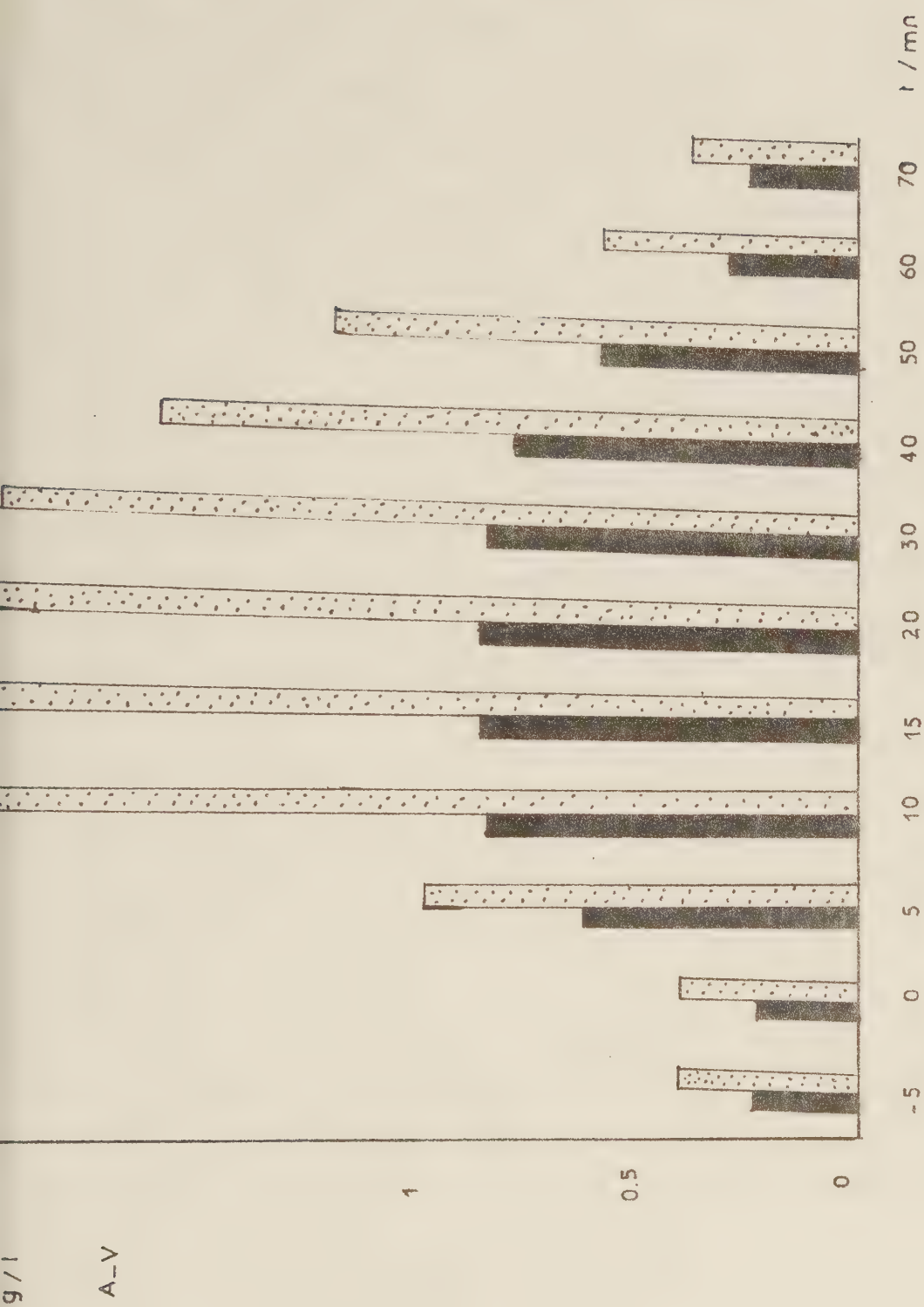
860 mg/l pour une insulinémie de 2 U J /l

Nous nous proposons donc d'examiner les variations de ces différences artério veineuses sous l'influence de la tyrosine chez le chien normal.

2 - Tyrosine et glycémie artério-veineuse

- a) variation des différences artério-veineuses fémorales pendant une épreuve d'hyperglycémie provoquée par injection veineuse rapide de glucose ou de glucose + tyrosine :

Si l'hyperglycémie s'élève moins haut quand on associe la tyrosine au glucose, la différence A - V au maximum est considérablement accrue : 50 % au lieu de 30 % pour l'épreuve témoin



TYROSINE 0.1 mg / kg / mn

Fig. 12 Variations des glycémies artérioveineuses au cours de la perfusion de tyrosine (colonnes noires). En pointillé, concentrations plasmatiques.

Ce test global pour un même membre met également à l'épreuve le pouvoir des espaces extracellulaires à accumuler du glucose.

On réalise donc l'épreuve suivante :

b) perfusion d'un membre par du sang additionné de tyrosine.

La tyrosine injectée à la dose de 0,1 mg/kg/mn dans le courant sanguin augmente la différence artério-veineuse

- de 60 % pour une perfusion à l'aide de sang renfermant 1 g/l de glucose
- de 67 % quand le taux de glucose du sang perfusé atteint 3 g/l

Discussion :

Les variations de pression de perfusion ne sont pas significatives. Les injections de tyrosine n'entraînent pas de variation de la pression artérielle (absence de décharge d'adrénaline). Par ailleurs, la ligature des veines surrénales avant épreuve n'apporte aucune modification sensible aux phénomènes observés.

Les facteurs physiques sont alors éliminés. Les variations $\frac{A - V}{A}$ exprimées en pour cent demeurent élevées au cours de perfusions de membres à taux glucosé constant. Il y a donc, de toute évidence, une augmentation de la fixation du glucose.

- Tyrosine et diabète

La tyrosine favorisant chez le chien normal la glycoqénèse hépatique et musculaire, on peut définir la part revenant réellement à l'action de l'acide aminé en expérimentant chez les diabétiques.

1 - Chien sans pancréas

D'un point de vue global, chez le chien dépancréaté, la chute de la glycémie reste significative pour une même dose de tyrosine. Pour des doses dépassant 100 mg/kg de cet acide aminé, l'hypoglycémie est prolongée dans le temps, sans pour autant être considérablement augmentée. Rapportée à sa valeur initiale, la diminution de la concentration en glucose du sang est voisine de 10 p. 100 chez le

sujet dont la glycémie atteint 4 g/l Elle excède 30 p 100 chez le sujet dont la glycémie ne dépasse pas 2 g/l

On observe parallèlement à cette action une diminution de la glycosurie.

On est ainsi amené à constater que sur des chiens sans pancréas à hyperglycémie modérée (2 g/l), l'hypoglycémie provoquée par la tyrosine est plus importante que celle engendrée chez le chien normal à la même dose (25 p 100)

Ce phénomène peut s'expliquer par l'absence de sécrétion hyperglycémisante de glucagon. S'il en est ainsi, la tyrosine agit dans le même sens que l'insuline sans pour autant que la présence de cette hormone soit nécessaire.

Sur les chiens dépancréatés, dont la glycémie est ramenée à 2 g par injection sous-cutanée (1 U.I./kg) trois heures avant épreuve, la tyrosine injectée rapidement par voie veineuse (10 mg/kg) fait décroître la glycémie de 2 g à 1,30 g en 10 mn. Son action est alors prolongée et dure 60 mn.

Ainsi, la tyrosine n'agit pas par déclenchement d'une sécrétion d'insuline chez le chien normal, mais au contraire par addition de ses effets à ceux dûs à l'insulinémie de base.

Enfin, après pancréatectomie, une même dose de tyrosine reste capable d'augmenter la valeur du coefficient d'assimilation glucidique initialement très bas (0,60 à 0,87. 10^{-2})

La variation glycémique est du même ordre que celle obtenue chez le chien normal.

Sur le muscle strié, au cours de perfusions de membre, la tyrosine n'entraîne aucune modification de la différence artério-veineuse de ces chiens. Il semble donc bien que cet amino-acide n'augmente pas la perméabilité de la cellule musculaire au glucose comme le ferait l'insuline.

2 - Sous alloxane

L'effet de la tyrosine est semblable avec cependant une intensité accrue de l'hypoglycémie qui se trouve par ailleurs prolongée dans le temps (maximum à 40 mn). Elle est compensée entièrement à 90 mn.

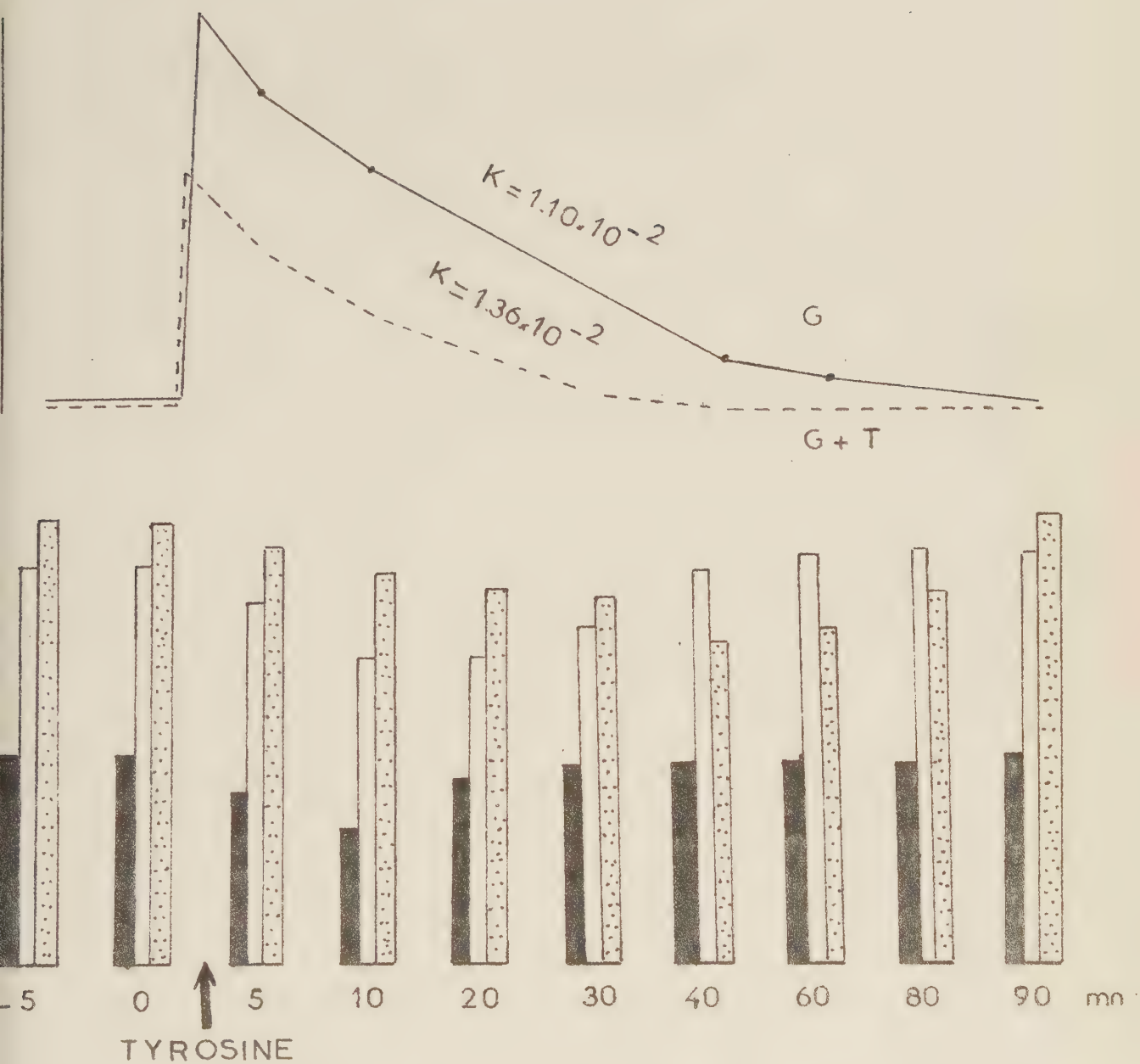


Fig. 14. Action de la tyrosine sur la glycémie du chien normal (colonnes noires) sans pancréas (colonnes blanches) et sous alloxane (colonnes pointillées).

Variation du coefficient d'assimilation glucidique par la tyrosine chez le chien normal.

Chez ces chiens sous diabète alloxanique, la glycémie se situe habituellement à 2 g, l'hypoglycémie provoquée par la tyrosine est de 25 %.

- 3 - Enfin, chez le chien soumis à la phloridzine (diabète rénal), la glycosurie n'est pas modifiée, ce qui tend à prouver que la tyrosine a une action essentiellement métabolique, en dehors de toute intervention sur la filtration glomérulaire

CHAPITRE IV

TYROSINE ET EQUILIBRE IONIQUE DU SANG

On sait que l'insuline est capable de provoquer l'entrée du potassium dans les cellules. Cette incorporation est liée à la formation de composés glucides - phosphates (HARROP et BENEDICT 1923).

Le potassium intervient en deux points du métabolisme glucidique : dans la transformation du glucose en glycogène (alors qu'il n'est pas indispensable dans le passage du pyruvate au glucose) (BUCHANAN et BAIRDHASTINGS 1949 - TENG 1953), et, d'autre part, dans la formation du phospho 2 pyruvate nécessaire au système adénylique pour former l'ATP et le phosphogène (BOYER 1953).

Les épreuves d'hypoglycémie insulinique s'accompagnent régulièrement d'hypokaliémie chez l'homme : pendant l'hypoglycémie, la kaliémie passe de

$$\begin{array}{rcl} & 4,60 & \pm 0,40 \text{ meq/l} \\ \text{à} & 4,28 & \pm 0,32 \text{ meq/l} \end{array}$$

(L JUSTIN BESANCON - S LAMOTTE BARRILLON - M LAMOTTE et J GUERRE 1960)

Cette variation de faible amplitude est significative

L'adrénaline (2 mg/kg) est hyperkaliémiante. Le potassium est libéré par le foie et la kaliémie à la sortie de l'organe passe de 4,5 meq/l à 6,8 meq/l.

Cette décharge suit immédiatement l'injection portale d'adrénaline et redevient normale entre le 5^e et la 10^e minute. (ELLIOT et ALL 1965)

L'étude de l'équilibre ionique sanguin pendant l'absorption de tyrosine peut nous permettre de déceler l'action de l'insuline ou même celle de l'adrénaline capable de provoquer une libération massive d'insuline

I - Mesures

16 séries de mesures sont réalisées sur sang et plasma artériel fémoral et sur sang portal. L'expérimentation concerne 10 chiens

qui subissent les deux épreuves, glucose seul et glucose additionné de tyrosine à 10 jours d'intervalle.

Un témoin reçoit, par voie duodénale, 6 ml d'eau distillée par kilogramme de poids afin d'éliminer le facteur dilution proprement dit.

II - Résultats

- 1 - Les concentrations en sodium, potassium et calcium aux temps 0, c'est à dire avant toute épreuve d'administration duodénale sont conformes aux concentrations mentionnées dans les traités classiques pour le sang. Cependant, aucune valeur n'étant donnée pour le plasma du chien, nous présentons l'ensemble de nos mesures.

N° des mesures	Na		K		Ca	
	S _T	P	S _T	P	S _T	P
1	3228	3559	182	144	92	142
2	2879	3225	212	130	67	103
3	3106	3339	184	154	65	105
4	3144	3263	238	150	84	119
5	2967	3188	259	146	85	108
6	3188	3650	241	166	81	154
7	3188	3185	194	98	80	112
8	3339	3436	208	129	128	141
9	3241	3465	220	129	123	161
10	3144	3408	224	136	61	109
11	3043	3373	212	90	278	172
12	2767	3408	189	181	67	108
13	3043	3559	178	151	54	148
14	2911	4486	162	225	92	384
15	3099	3455	203	134	64	100
16	3144	3577	216	100	63	105
Moyenne :	3089	3473	207	142	92	142

2 - L'analyse statistique des résultats, conduite suivant la méthode de l'analyse de la variance, montre qu'il existe aucune variation significative des concentrations de sodium, potassium et calcium en fonction du temps, pour les deux groupes d'épreuves

Chien n°		1	2	3	4	5	6	7
<u>Sodium</u>	Sang total	2926	3120	3096	3110	3047	2983	3083
	Plasma	3302	3258	3322	3248	3337	3627	3359
<u>Potassium</u>	Sang total	224	249	292	174	227	177	238
	Plasma	134	171	186	99	119,25	155	
<u>Calcium</u>	Sang total	89	14	115	87	66,63	55	107
	Plasma	116	116,86	134	115	104	110	142

Comparaison des valeurs moyennes des concentrations en sodium, potassium et calcium au cours de l'absorption intestinale du glucose (mg/l)

Chien n°		1	2	3	4	7
<u>Sodium</u>	Sang total	2986	3195	3210	3116	2958
	Plasma	3364	3432	3410	3476	3449
<u>Potassium</u>	Sang total	205	253	247	243	192
	Plasma	144	182	139	133	166
<u>Calcium</u>	Sang total	64	110	119	132	71
	Plasma	97	153	131	141	112

Comparaison des valeurs moyennes des concentrations en sodium, potassium et calcium au cours de l'absorption intestinale de glucose + tyrosine (mg/l).

Ces résultats se retrouvent pour les valeurs obtenues après mesures sur sang portal.

Au cours de l'hyperglycémie provoquée par l'absorption duodénale de glucose à 10 p. 100 employé seul ou additionné de tyrosine, le milieu sanguin montre donc une parfaite constance dans son équilibre ionique en sodium, potassium et calcium, ce qui différencie l'action de l'acide aminé de celle de l'insuline.

En résumé, et pour conclure, les injections de tyrosine modifient l'équilibre glycémique, en dehors de tout facteur physique ou endocrinien. Cet acide aminé représente donc à la fois un facteur de régulation rapide du métabolisme glucidique et, par son action stimulante de la fixation glucosée, un adjuvant de l'insuline.

Les phénomènes observés ne peuvent être attribués qu'à une stimulation du métabolisme cellulaire.

ACTIVITE HYPERGLYCEMIANTE DE LA LYSINE

La lysine, amino acide indispensable pour le chien, employée à l'état pur a des propriétés hyperglycémiantes comme nous l'avons montré au chapitre I

Cet acide aminé basique injecté en solution concentrée à la dose de 15 mg/kg, soit directement dans la circulation par voie endoveineuse, soit par administration duodénale, entraîne, dans les trente minutes qui suivent, une augmentation de la glycémie de 30 p. 100 pendant une heure

Il y a donc modification rapide de la régulation glycémique par la lysine. Cette action, existant même en de hors de tout apport glucidique pourrait se situer à 3 niveaux :

- au niveau de la glycogénèse hépatique et musculaire
- au niveau de la réserve glucidique des espaces extra cellulaires
- enfin, au niveau de la régulation hormonale par décharge de glucagon ou d'adrénaline.

I - Absorption intestinale du glucose en présence de lysine

1 - Expériences chez le rat

Dans les expériences exposées ici, nous avons mesuré simultanément les modifications de la glycémie et des réserves en glycogène du foie à la suite d'une ingestion de lysine seule ou en présence de glucose

- a) l'absorption intestinale du glucose n'est pas modifiée par la présence de lysine, aux faibles comme aux fortes concentrations. On constate en effet que :

30 mn après l'introduction dans l'intestin grêle de 270 mg de glucose seul, 150 mg de glucose environ ont disparu de la lumière intestinale. La présence de lysine ne modifie pas ce résultat

30 mn. après l'ingestion de lysine à 0,25 p. Cent (2,38 mg d'azote aminé) 1,5 mg d'azote aminé ont disparu de la lumière intestinale. Après l'ingestion de lysine à 2,5 p. cent (23,8 mg d'azote aminé, 3,5 mg d'azote aminé ont disparu. La présence de glucose ne modifie pas ces résultats.

- b) la glycémie est, par contre, rapidement modifiée de façon sensible, malgré la faible absorption de cet acide aminé (DENTON et ELVEHJEN 1954). Après 30 mn d'absorption, la quantité de lysine disparue de la lumière intestinale est de l'ordre de 2 p. 100. Dans ces conditions, les variations d'acide aminé portales restent infimes.

Ayant déterminé l'hématocrite pour chaque animal nous avons calculé le taux de glucose contenu dans le culot d'hématies. Cette valeur est sensiblement la même pour les six séries d'expériences. elle est égale à 0,75 g p. mille. Le taux du glucose plasmatique varie donc seul. c'est la raison pour laquelle nous en faisons figurer ici que les résultats des dosages réalisés sur le plasma.

La lysine absorbée seule est hyperglycémisante. L'augmentation de la glycémie est d'autant plus importante que la quantité de lysine absorbée est plus élevée. l'analyse de variance des résultats des trois premières séries d'expériences rend significative l'augmentation du taux de glucose du plasma ($p < 0,05$).

Elle accentue l'hyperglycémie provoquée par l'absorption de glucose.

L'analyse des variances des résultats des séries 4, 5 et 6 montre que les différences observées entre les trois moyennes de résultats ne sont pas statistiquement significatives.

Série N°	Solution introd. de l'intestin	Glucose dans le plasma g/mille	Nombre d'animaux	Erreur standard
1	Eau distillée	1,66	8	0,06
2	Lysine 0,25 p. cent	2,08	7	0,13
3	Lysine 2,5 p. cent	2,21	8	0,32
4	Glucose 5,4 P. cent	2,92	9	0,10
5	Glucose 5,4 p. cent Lysine 0,25 p. cent	3,10	7	0,17
6	Glucose 5,4 p. cent Lysine 2,5 p. cent	3,15	8	0,21

c) Glycogène hépatique

On peut conclure après analyse de variance que les moyennes des valeurs de chaque série diffèrent de manière significatives ($p < 0,06$).

Dans ces conditions, la lysine :

- modifie le métabolisme glucidique du foie
- accélère la glycogénolyse hépatique
- a une action freinatrice sur la glycogénèse lorsqu'elle intervient au cours d'une période active de synthèse.

S érie n°	Solution introd. dans l'intestin	Glycogène hépatique mg p. cent g	nombre d'animaux	erreur standard
1	Eau distillée	97,8	12	16,6
3	Lysine 2,5 p. cent	63,1	12	14,6
4	Glucose 5,4 p. cent	134,2	10	16,3
6	Glucose 5,4 p. cent Lysine 2,5 p. cent	109,8	9	14,2

En conclusion, chez le rat, la lysine modifie rapidement la glycémie. Son action sur l'absorption intestinale du glucose est nulle. Enfin, cette action hyperglycémiant est indépendante de la concentration de lysine introduite dans l'intestin.

2 - Expérience chez le chien

Modifications des glycémies portales et artérielles :

Les résultats obtenus chez le rat demeurent globaux et limités à 30 minutes. Chez le chien, il est commode d'établir une cinétique des variations glycémiques du sang portal et du sang artériel pendant l'absorption du glucose et de la lysine, et de préciser ainsi le rôle de cet acide aminé sur la glycogénolyse hépatique.

DANTON et ELVEHJEN, puis FAELLI et ALL - (1964) montrent que, au cours de l'absorption de lysine chez le chien, le taux de cet acide aminé s'élève dans la veine porte (3,1 %) et, en quantité moindre, dans la veine radiale.

- Concentrations sanguines en glucose :

Les expériences réalisées sur 8 chiens ont donné les concentrations plasmatiques moyennes suivantes :

emps	Glucose				Lysine + Glucose			
	V	A	V - A	$\frac{V - A}{V}$	V	A	V - A	$\frac{V - A}{V}$
0	1,19	1,22	- 0,03	-	1,23	1,39	- 0,16	-
10	2,40	1,65	+ 0,75	31,2 %	2,40	1,88	+ 0,52	21,8
20	2,70	1,82	0,88	32,3	2,75	2	0,75	27,2
30	2,60	2,10	0,50	19,4	2,80	2,21	0,59	21,1
45	2,50	2,05	0,45	18	2,80	2,19	0,61	21,8
60	2,30	1,90	0,40	17,4	2,60	2,15	0,45	17,3
90	2,10	1,70	0,40	19,1	2,45	2	0,45	18,3
120	1,90	1,48	0,42	22,1	2	1,85	0,15	7,5
180	1,17	1,20	- 0,03	-	1,20	1,37	- 0,17	-

Etude des modifications artério-veineuses plasmatiques (veine porte, artère mésentérique), au cours de l'absorption intestinale de glucose en présence de lysine (600 mg/kg, glucose à 10 % + 15 mg/kg lysine).

Les variations du rapport $\frac{V - A}{V}$ nous apportent les indications suivantes :

Le glucose est absorbé avec la même vitesse qu'il soit employé seul ou en présence de lysine comme en témoignent les cinétiques d'hyperglycémies portales pendant les 20 premières minutes. D'autre part, les prélèvements du liquide intestinal par siphonnage après 30, 60 et 180 minutes démontrent que le glucose a bien disparu de la lumière intestinale dans les mêmes proportions pour l'essai et pour le témoin.

Au-delà de ce temps, la glycémie continue à s'élever simultanément dans la veine porte et l'artère fémorale. Ce phénomène est propre à l'action

de la lysine. il ne s'accompagne d'aucune variation significative du rapport érythroplasmatique. Son origine est déterminée plus loin.

I - Métabolisme du glucose hépatique

1 - Injections portales de lysine

Dans les conditions de perfusion physiologiques du foie, à l'aide du sang du même animal, à 38 ° et à débit constant, la lysine additionnée au sang goutte à goutte à raison de 0,5 mg/kg/mn entraîne une glycogénolyse intense qui se traduit par :

- une élévation de la glycémie sus hépatique de 25 p. 100, 20 minutes après le début de l'injection
- une diminution du glycogène hépatique de l'ordre de 15 p. 100 pendant le même temps

Ces phénomènes décroissent dès la fin de l'injection, et la glycémie ne retrouve un taux normal qu'au bout de 60 minutes.

Cependant, deux heures après l'hyperglycémie ainsi provoquée, on constate un accroissement de l'activité glycogénique du foie, indiquant que l'action de la lysine est bien terminée.

Comme la tyrosine, les injections de sérum salé isotonique n'ont pas engendré de variations glycémiques avant et après épreuve à la lysine.

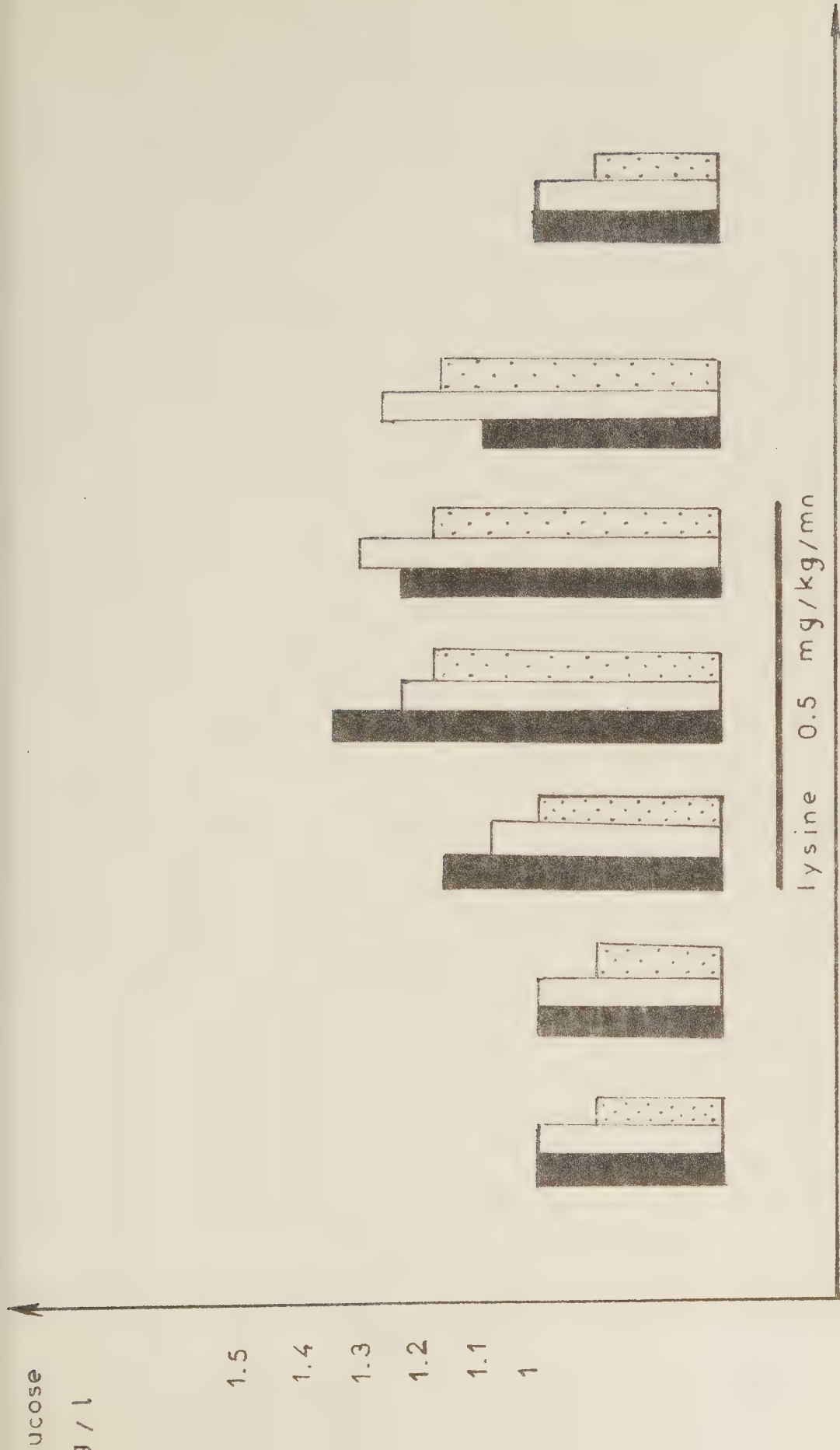
2 - Injections portales de glucose + lysine

Lorsqu'on injecte du glucose (2 mg/kg/mn) à la solution de lysine injectée dans la veine porte ou bien quand on procède à une épreuve d'absorption intestinale, les résultats obtenus sont identiques.

Aucours de surcharges par voie duodénale, trois chiens ne reçoivent que du glucose.

Le développement des courbes d'hyperglycémie est le même pour chaque chien et conforme aux données de la littérature.

Sept autres chiens reçoivent le mélange glucose + lysine (15 mg/kg). Les moyennes des résultats obtenus sont consignées dans le tableau suivant.



75
 Fig. 16. Influence de l'injection intraportale de L-lysine sur la glycémie sus hépatique (colonnes noires)
 et sur la glycémie périphérique, avant (colonnes blanches) et après ligature des veines surrénales
 (colonnes pointillées)

Témoins - (glucose seul)

	Veine porte		Veine sus hépatique		Artère fémorale	
	Sang	Plasma	Sang	Plasma	S ang	Plasma
	0,87	1,26	0,96	1,80	0,98	1,38
	1,77	2,12	1,21	1,77	1,17	1,72
	2,10	3,22	1,38	1,99	1,26	1,78
	1,81	3,01	1,58	2,09	1,38	1,85
	1,77	2,80	1,97	2,70	1,39	2,13
	1,50	2,70	1,68	2,40	1,23	2,00
	1,35	2,54	1,26	2,19	1,20	1,77
	1,24	2,20	1,19	2,00	1,15	1,49
	0,86	1,25	0,91	1,30	0,98	1,36

Essais (glucose + lysine)

	Veine porte		Veine sus hépatique		Artère fémorale	
	Sang	Plasma	Sang	Plasma	Sang	Plasma
	0,96	1,19	0,92	1,34	1,10	1,96
	1,38	2,06	1,12	1,71	1,35	1,54
	1,78	2,67	1,29	1,95	1,64	1,91
	2,17	3,38	1,44	2,28	1,91	2,07
	2,31	3,50	1,84	2,64	1,75	2,58
	2,45	3,56	1,56	2,43	1,72	2,63
	2,27	3,18	1,47	2,23	1,56	2,89
	1,79	2,68	1,28	2,03	1,45	2,23
	0,95	1,18	0,90	1,30	1,10	1,25

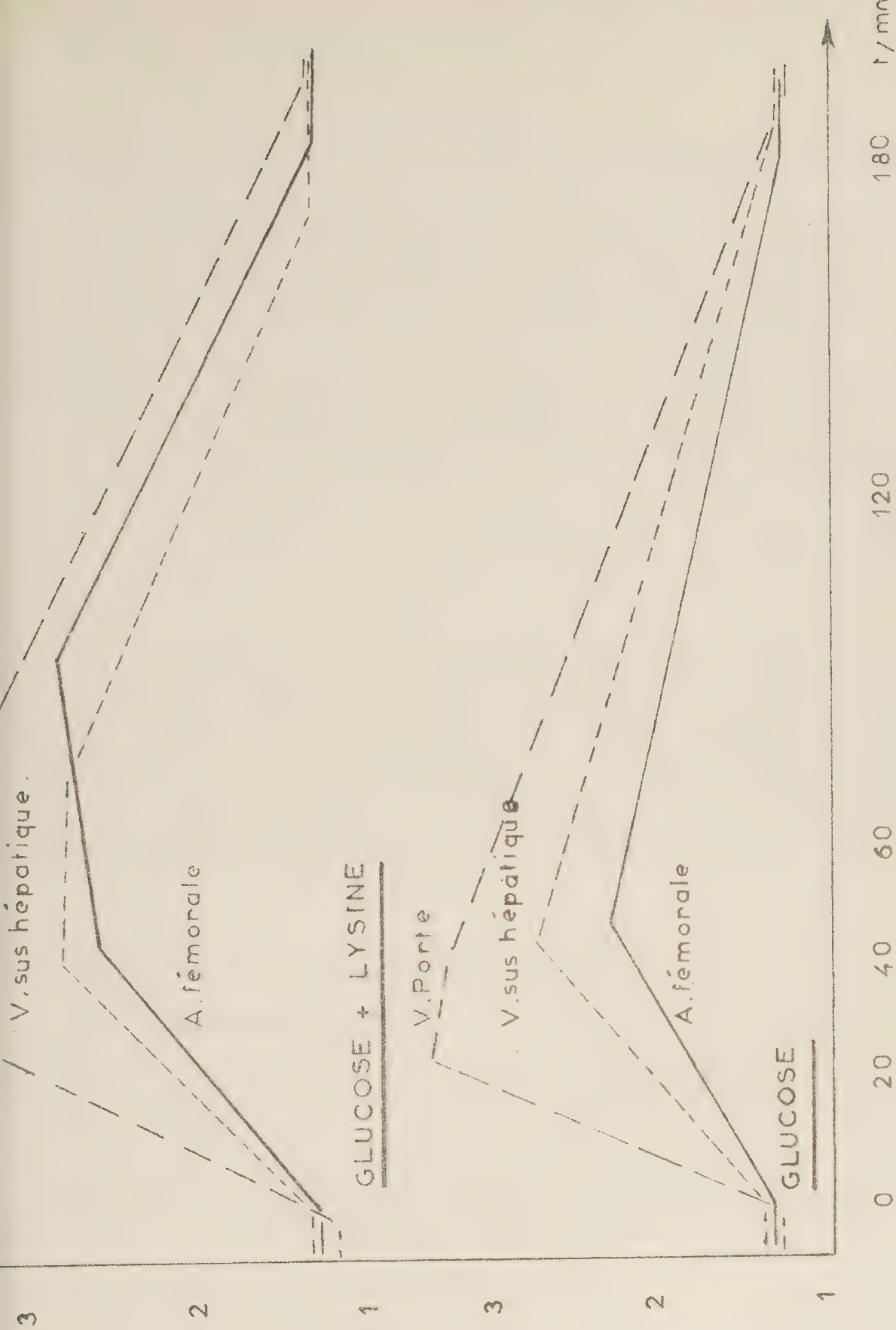


Fig. 15. Concentrations plasmatiques après absorption intestinale

Par rapport aux chiens témoins, les chiens d'essai ont présenté les différences suivantes :

- a) la distribution des concentrations glucosées change selon les compartiments sanguins. Si l'écart demeure normal entre les concentrations sur sang portal et sang sus hépatique, la glycémie fémorale est paradoxalement plus haute que celle du sang sus hépatique. Le sang artériel afférent au foie règle alors la glycémie à la sortie de cet organe.
- b) dans chaque compartiment les courbes suivent une évolution normale, avec un maximum portal situé vers 30 mn et les maxima à 45 mn pour les deux autres. On note cependant une décroissance plus rapide de la glycémie dans le sang sus hépatique que dans le sang artériel, ce qui est en accord avec les observations de SOSKIN, le sang artériel jouant le rôle de réservoir de perfusion continue.
- c) la glycémie artérielle se maintient haute jusqu'à la 60^e minute, donnant une courbe en plateau.

En résumé,

Lorsque le foie reçoit une solution glucosée à raison de 2 mg/kg/mn pendant 30 minutes, la glycémie sus hépatique s'élève à 1,8 g pendant que celle du sang artériel, toujours inférieure, suit une évolution parallèle. Quand on associe glucose et lysine, la glycémie sus hépatique augmente davantage (15 à 20 p. 100). Mais quand la perfusion cesse, la glycémie artérielle se maintient très haute pendant 60 à 90 minutes, tandis que le sang sus hépatique voit sa concentration en glucose revenir à la normale pendant le même temps. Ce phénomène, apparemment paradoxal, pourrait trouver son origine dans les modifications de la diffusion du glucose vers les espaces extra-cellulaires.

- Perfusion de membres postérieurs et train isolé

1 - Variations artério-veineuses

Contrairement à l'action de la tyrosine, la lysine entraîne peu de variations artério-veineuses de la glycémie. Cette observation soulève le problème de la fixité du glycogène musculaire par rapport au glycogène hépatique.

En fait, la variation est décelable par les mesures sur plasma quand le membre est perfusé à débit constant à l'aide de lysine (0,5 mg/kg/mn) et de sang normal dont la glycémie se situe au voisinage de 1 g/l.

La différence A - V établit son maximum à la 20^è minute (5 à 9 %).

L'injection de lysine + glucose n'entraîne aucune modification de cette différence artério-veineuse, que le débit de la perfusion soit normal ou supérieur de 10 % à la normale.

2 - Vasodilatation due à la perfusion

L'enregistrement manométrique de la pression de perfusion de membres postérieurs selon la méthode classique (BINET, BURSTEIN), permet de mettre en évidence la réaction vasodilatatrice intense de la lysine, alors qu'aucun des autres amino acides étudiés ici n'a d'action sur la motricité vasculaire.

La chute de pression est immédiate, atteint 70 mm. de mercure, ne se redresse que progressivement en 10 à 15 minutes, et n'est pas suivie de riposte hypertensive.

L'action vasodilatatrice périphérique est susceptible d'intervenir dans le ralentissement des mouvements de liquides du sang vers les espaces lacunaires, et, partant, la fuite du glucose.

Cependant, il n'y a pas de modifications de la pression artérielle centrale consécutive à l'injection. L'absence d'hypertension compensatrice de l'hypotension laisse supposer que le phénomène est localisé aux membres perfusés et ne fait pas intervenir la mise en oeuvre de régulateurs du type adrénérique.

IV - Surcharge intraveineuse

1 - Caractère des hyperglycémies provoquées

L'addition de lysine (15 mg/kg) au glucose (600 mg/kg) permet d'obtenir, après injection veineuse du mélange en solution aqueuse à 50 p. 100 par rapport au glucose, une hyperglycémie plus élevée qu'au cours de l'épreuve témoin au glucose seul.

Les variations maximales observées sont, en moyenne :

pour le plasma : 25 $\pm$ 2 p. 100

pour le sang total : 13 $\pm$ 0,5 p. 100

Des augmentations sensibles, de l'ordre de 10 p. 100, du rapport érythroplasmatic sont enregistrées au delà de la 30^è minute lors d'épreuves en présence de lysine.

Comme pour la tyrosine, mais en sens inverse, on relève après examen des courbes en coordonnées semi-logarithmiques une modification importante du coefficient d'assimilation du glucose et de son volume de diffusion.

	Glucose	Glucose + lysine	Volume thiocyanate
Volume glucose (1)			
$V = \frac{Q \text{ (mg glucose)}}{\text{Coeff. surcharge (mg/ml)}}$	$3,200 \pm 0,550$	$2,570 \pm 0,200$	$3,310 \pm 0,018$
Coefficient d'assimilation du glucose	$1 \cdot 10^{-2} \pm 0,011$	$0,88 \cdot 10^{-2} \pm 0,02$	

En fait, s'il y a de toute évidence modification du coefficient d'assimilation dans l'intervalle normalisé de 10 à 60 minutes après l'injection, les phénomènes observés dans cet intervalle de temps ne sont pas simples :

- entre 10 et 30 minutes, la glycémie descend brusquement traduisant un retour à la normale du volume de diffusion du glucose. Aucune variation sensible du rapport érythroplasmatisque n'est enregistrée pendant ce même temps.
- au-delà de 30 minutes, la tolérance au glucose diminue très rapidement et le retour à la glycémie normale ne se fait qu'après 120 minutes.

2 - Interprétation

- a) La diminution apparente du volume de diffusion du glucose peut s'expliquer par :

- la vasodilatation périphérique diminuant les mouvements liquidiens entre sang et espaces extracellulaires.
 - l'absence de fixation du glucose par les muscles, dont la démonstration a été apportée par les mesures de différences artério-veineuse.
- b) La réduction du coefficient d'assimilation est liée aux phénomènes vasculaires. Elle est d'autant plus prononcée que la sécrétion glucosée hépatique par la lysine est plus importante.

En conclusion, les épreuves de surcharge glucosée par voie veineuse démontrent l'existence du rôle joué par la lysine sur la diffusion et la tolérance au glucose. La lysine réduit l'importance de ces deux facteurs de régulation.

- Injection de lysine et insulinémie

Il était intéressant d'apprécier l'action de la lysine sur le chien normal après augmentation du taux de l'insulinémie de base soit artificiellement par injection préalable de doses très modérées d'insuline, soit physiologiquement après incitation du pancréas par repas glucosé (épreuve de STAUB).

a) Injection I V. de 0,5 U/kg 1 heure avant épreuve

Le chien, à jeun depuis 12 heures voit sa glycémie actuelle (0,80 g/l) s'abaisser progressivement à 0,60 g/l, taux auquel elle reste stable entre 60 et 120 minutes.

L'injection de lysine (20 mg/kg) à la 60^e minute ramène le niveau glycémique à 0,80 en 20 minutes, puis l'élève à 1,20 g entre les temps 40 et 60 minutes suivant l'injection.

En fait, l'insuline n'ayant que peu d'action sur le métabolisme hépatique du glucose, ce dernier reste entièrement disponible à l'incitation de décharge glucosée par la lysine. Cependant, la pénétration dans les cellules musculaires qui est accrue par la présence de l'insuline pourrait être effectivement modifiée par l'action de la lysine sur le volume glucosé in toto.

- b) Trois heures après absorption d'une solution glucosée à 50 % (1 g/l) l'insulinémie de base du chien est doublée (FRANCKSON et ALL) tandis que sa glycémie est redevenue normale.

L'injection intra-veineuse de 15 mg/kg de lysine provoque alors une décharge considérable du glucose stocké, obligeant la glycémie à passer en 20 minutes de 0,80 g/l à 1,40 g. soit une augmentation de 40 %. L'hyperglycémie ainsi enregistrée s'étend alors au-delà de 60 minutes et la valeur normale n'est retrouvée qu'à 90 minutes.

L'insuline aux doses physiologiques n'inverse et n'empêche pas l'action de la lysine.

4 - Epreuves de surcharges intraveineuses après surrénalectomie

LA BARRE (1929) avait émis l'hypothèse d'une sécrétion d'adrénaline importante à la suite d'injection sous-cutanée de glycolle à haute dose (500 mg/kg).

On pouvait donc concevoir par analogie que cette sécrétion d'adrénaline pouvait être la cause de la glycogénolyse intense au niveau du foie après injection intraveineuse de lysine.

Pour éviter toute modification du métabolisme glucidique par ablation des surrénales, nous avons ligaturé les deux veines surrénales du chien sous anesthésie générale.

L'épreuve de surcharge intraveineuse de lysine en présence ou non de glucose entraîne des réactions identiques à celles obtenues au cours d'épreuves témoins 3 heures et 24 heures après l'intervention chirurgicale.

Diabète et lysine

La réaction hyperglycémisante de la lysine pouvant être également envisagée comme conséquence d'une sécrétion de glucagon ou d'une inhibition temporaire de la sécrétion insulinaire ou encore d'une activation de la synthèse protéique susceptible de mobiliser une partie importante de l'insuline circulante, des expériences d'activité de cet acide aminé ont été réalisées sur chien dépancréaté et sur chien à diabète alloxanique.

Les résultats concordent avec ceux obtenus chez le chien normal. Cependant, les réactions d'hyperglycémie engendrées par la lysine sont d'autant moins importantes que la glycémie de départ est plus haute.

On distinguera donc :

1 - Chiens à très hautes glycémies consécutives à la pancréatectomie

Chez ces animaux, l'injection veineuse de 30 mg/kg de lysine entraîne des variations glycémiques maximales à 10 minutes.

On notera sur les moyennes établies d'après huit chiens, les variations plus grandes sur sang total que sur le plasma. Il semble que ce dernier soit saturé en glucose :

Glucose

t	Sang total	Plasma	REP
0	6,23 $\pm$ 0,40	7,19 $\pm$ 0,50	46,4
10	6,62 $\pm$ 0,60	7,35 $\pm$ 0,43	46,4
30	6,25 $\pm$ 0,40	7,25 $\pm$ 0,50	45
60	6,23 $\pm$ 0,40	7,20 $\pm$ 0,50	46,4

La moyenne des rapports érythroplasmatisques montre que chez nos chiens diabétiques l'équilibre des phases sanguines est normal et qu'il ne subit pas de variations au cours d'épreuves.

Si l'on observe uniquement les variations au-delà de 6 g/l de glucose, on remarque qu'elles sont significatives.

2 - Chiens à glycémies situées entre 3 et 5 g/l

Quelques chiens (4/12) ont, pendant huit jours au moins suivant la pancréatectomie totale, une glycémie dont le taux ne dépasse pas 5 g.

Ces animaux alors soumis à une injection veineuse de 30 à 40 mg/kg de lysine, ont des variations glycémiques significatives. Chez ces chiens, les concentrations plasmatiques en glucose s'élèvent aussi. Cependant, on peut noter que le maximum d'hyperglycémie est atteint à 30 mn. au lieu de 10, comme nous venons de la décrire au paragraphe précédent.

Le tableau suivant donne la moyenne des résultats obtenus à $\pm$ 0,02 g/l

<u>t</u>	<u>Glucose g/l</u>	
	<u>Sang total</u>	<u>Plasma</u>
0	4,04	5,05
10	4,10	5,07
20	4,41	5,79
30	4,62	5,85
60	4,20	5,47
90	4,05	5,06

En fait, les variations glycémiques ne sont appréciables dans le temps que dans la mesure où le plasma ne se trouve pas d'emblée très riche en glucose.

- Chez les chiens sous diabète alloxanique, des résultats semblables sont enregistrés après emploi de lysine à la dose de 15 mg/kg.

On a relevé les chiffres moyens suivants :

<u>t</u>	<u>Glucose g/l</u>	
	<u>Sang total</u>	<u>Plasma</u>
0	2,37	3,64
30	2,59	3,80 REP 50 %
60	2,50	3,71
90	2,35	3,61

Comme pour la tyrosine, mais agissant en sens opposé, nous observons une durée d'action de la lysine plus longue chez les chiens traités par alloxane que chez les animaux sans pancréas.

En conclusion, la lysine augmente la glycémie du chien diabétique comme celle des animaux normaux. Cette action hyperglycémiante, consécutive à l'augmentation de la glycogénolyse hépatique, et au ralentissement

de la diffusion du glucose vers les espaces extracellulaires, se manifeste avec d'autant plus de clarté qu'elle s'exerce sur des animaux à glycémie inférieure à 4 g/l. Elle est dûe au caractère propre de cet acide aminé en dehors de toute intervention hormonale d'origine pancréatique ou surrénalo-médullaire.

Tout au long de cette deuxième partie, nous avons mis en évidence les modifications fonctionnelles de la glycogénèse.

Les résultats obtenus sont caractérisés par :

- la rapidité des effets
- la spécificité d'action selon la nature de l'acide amino
- la possibilité d'agir en dehors des sécrétions endocrines et en synergie avec elles
- la prédominance des facteurs métaboliques sur les facteurs physico-chimiques.

Nous nous proposons d'analyser maintenant les modalités d'action des amino-acides en les comparant à celles des hormones afin d'en approcher la connaissance du mécanisme intime.

TROISIEME PARTIE

RECHERCHES ET HYPOTHESES SUR UN MECANISME
D'ACTION

La rapidité des réactions observées, la variabilité de leur intensité selon les organes étudiés et l'impossibilité de les reproduire en faisant varier uniquement les constantes physiques du sang, nous ont conduit insensiblement à la conviction que les phénomènes observés relèvent d'un contrôle enzymatique.

Le problème est complexe. En effet, notre étude nous amène à l'examen des réactions enzymatiques de glycogénèse, de glycogénolyse, de synthèse protéique et de leurs interférences, avec les particularités de ces réactions dans chaque organe. Comme les données actuelles concernent essentiellement des épreuves in vitro et que l'intervention hormonale est parfois non précisée, l'interprétation des résultats reste délicate.

Néanmoins, les faits expérimentaux que nous apportons peuvent trouver leur place dans l'explication actuelle des interrelations entre les cycles métaboliques.

En récapitulant l'ensemble des résultats rapportés dans ce travail, nos conclusions montreront l'unité existant entre les différents mécanismes de régulation rapide relatifs aux métabolismes azoté, glucidique, et des acides gras.

CHAPITRE I

RECHERCHE D'UN MECANISME D'ACTION DES AMINO ACIDES SUR LA FONCTION GLYCOGENIQUE

On reconnaît aux acides aminés un pouvoir glucoformateur qui se manifeste dans les 24 heures qui suivent leur ingestion.

Cependant, si l'on mesure pendant les deux premières heures la glycémie, indice essentiel des variations du métabolisme glucidique, on s'aperçoit que ces molécules sont soit hypo, soit hyperglycémiantes.

L'exploration fonctionnelle des centres régulateurs du métabolisme glucidique nous amène à envisager deux mécanismes d'action différents selon la nature des amino acides.

I - Acides aminés hypoglycémiants

1 - Action de la glycémie

Chez le chien normal, vigile ou anesthésié, l'injection veineuse de tyrosine abaisse la glycémie de 25 p. 100. Cette action se retrouve chez le chien en hyperglycémie.

De plus, il existe un équilibre physiologique entre la teneur du plasma en acides aminés aromatiques et sa concentration en glucose.

Ce phénomène ne peut pas être rapporté à une action de masse puisque, dans les épreuves de surcharge glucosée, il suffit d'opposer une millimole de tyrosine à 60 millimoles de glucose pour obtenir une hypoglycémie de 30 p. 100.

En l'absence de variations du rapport érythro-plasmatique et des concentrations ioniques, on peut se demander dans quelle mesure cette action n'est pas concomittante d'une sécrétion insulinique, qui s'exercerait entre la 10^e et la 20^e minute suivant l'injection.

C'est pourquoi ces mêmes épreuves sont réalisées chez le chien dépancréaté ou sous diabète alloxanique. Les variations glycémiques restent significatives pour une même dose de tyrosine.

Elles sont prolongées dans le temps pour des doses dix fois plus fortes. Le chien alloxanique est plus sensible que le chien dépancréaté à glycémie beaucoup plus élevée. Parallèlement, à cette action, on voit la glycosurie diminuer au cours de perfusions prolongées de tyrosine. Cependant, cet effet n'a pas de localisation purement rénale puisque la tyrosine n'agit pas sur la glycosurie du chien sous phloridzine.

On est donc conduit à penser que le lieu d'action se situe au niveau du foie ou du muscle car l'existence d'une stimulation de l'insuline fixée dans les cellules, en particulier au niveau du muscle, n'est pas exclue.

2 - Action sur l'assimilation glucidique

Chez le chien normal, le coefficient K d'assimilation glucidique est de l'ordre de 10^{-2} et le volume glucose de 3,200 l.

Ces valeurs sont augmentées de 30 p. 100 en moyenne par la tyrosine.

Chez le chien dépancréaté, les variations sont du même ordre de grandeur.

Les mesures de variations de glycémies artério veineuses au cours de perfusion de 0,1 mg/kg de tyrosine témoignent d'une assimilation glucidique considérable au niveau du muscle.

On en conclue que la tyrosine stimule cette assimilation en augmentant la perméabilité musculaire au glucose.

3 - Action sur l'absorption intestinale du glucose

Si la tyrosine devait agir par un facteur physique sur la perméabilité cellulaire au glucose, nous étions en droit d'attendre une facilitation de l'absorption intestinale de cet ose.

Or, les cinétiques d'absorption explorées par mesure des glycémies portales ne montrent pas de différence avec les témoins. Cette hypothèse est donc en défaut, au moins pour l'intestin, et il faut conclure à un effet d'assimilation pur et simple du glucose.

4 - Action sur la glycogénèse hépatique

- . C'est au niveau du foie que nous devons avoir confirmation de cette hypothèse : le glycogène hépatique augmente sous l'influence d'une perfusion de tyrosine. La glycémie sus hépatique s'abaisse pendant le même temps. Ainsi apparaît la mise en oeuvre d'une synthèse rapide sous l'influence de cet amino acide.

5 - Synergie insulino-tyrosine

Trois faits expérimentaux viennent confirmer l'hypothèse d'une action de type insulinique.

- a) Comme pour l'insuline, la vasopressine augmente l'hypoglycémie engendrée par la tyrosine ;
- b) Les surcharges par voie veineuse à l'aide de galactose et de tyrosine ne s'accompagnent pas d'augmentation d'assimilation appréciable par mesure des différences artério-veineuses.
- c. La tyrosine améliore les effets de l'insuline chez le chien dépancréaté : la glycémie du chien diabétique ramenée à 2 g/l par injection préalable d'insuline, s'abaisse à 1,30 g. après injection unique de tyrosine, et cette variation se prolonge dans le temps (40 à 60 mn.).

En conclusion, la tyrosine, modèle d'acide aminé hypoglycémiant, agit essentiellement en augmentant l'assimilation glucidique au niveau du muscle et la glycogénogénèse hépatique par synergie d'action avec l'insuline tissulaire.

- Acides aminés hyperglycémiants

1 - Action sur la glycémie périphérique portale et sus hépatique

La lysine, l'acide glutamique et à un degré moindre, le glyco-colle élèvent la glycémie périphérique dans les 20 minutes qui suivent leur injection ou leur absorption. Les effets obtenus avec les deux premiers corps, aux affinités chimiques opposées, sont comparables en intensité. Cependant, la lysine entraîne une hyperglycémie plus

longue et c'est à elle que nous nous adressons pour étudier les modalités d'action.

L'hyperglycémie provoquée pouvait être due à une glycogénolyse hépatique, ou encore à une mobilisation associée du glucose musculaire ou extra-cellulaire.

Les mesures simultanées des glycémies portales, sus hépatiques et périphériques, ont permis de mettre en évidence :

- une glycogénolyse intense pendant l'injection de lysine. Phénomène vu chez le rat et le chien et indépendant de la concentration de lysine.
- une captation normale de glucose par le foie. Une hyperglycémie périphérique s'élevant progressivement pendant une heure, au delà même de la glycémie sus hépatique traduisant un défaut d'assimilation du glucose par le muscle, ou bien une diminution considérable de la perméabilité cellulaire.

2 - Action sur l'absorption intestinale du glucose

Au cours d'épreuves de surcharges glucosées en présence de lysine, l'absorption intestinale mesurée par différence des glycémies artério veineuses reste inchangée. Des modifications secondaires enregistrées au-delà de 40 mn. traduisent la mise en jeu de phénomènes d'autorégulation.

La perméabilité cellulaire explorée au niveau du duodénum n'est donc pas mise en cause.

3 - Action sur le diabète

Quelle que soit l'origine du diabète, la lysine reste hyperglycémiante. Cependant, les variations glycémiques ne sont sensibles que pour les diabètes inférieurs à 4 g/l de glucose.

Chez ces animaux, soumis à insulinothérapie modérée, la lysine entraîne tout de même une réaction hyperglycémiante, analogue à celle observée chez le chien normal mais de moindre intensité.

4 - Action sur l'assimilation glucidique et l'espace glucose

La lysine diminue la tolérance au glucose explorée par injection veineuse rapide. Elle diminue parallèlement l'espace glucose. Les épreuves de surcharges ne sont jamais suivies par des réactions d'hypoglycémie compensatrice.

On n'observe que de faibles variations glycémiques artérioveineuses au cours de perfusions de membres à débit constant, avec la lysine ou le mélange glucose + lysine.

Enfin, chez le chien surrénalo privé, la lysine a toujours la même action.

On en conclue que la lysine s'oppose à une stimulation de l'action de l'insuline musculaire.

Du point de vue métabolique, l'action de la lysine se rapprocherait de celle de l'adrénaline. En effet, quoique le glucagon soit glycogénolytique au niveau du foie, il exerce au contraire un pouvoir considérable sur la fixation musculaire du glucose.

CHAPITRE II

HYPOTHESE D'UNE REGULATION PAR VOIE ENZYMATIQUE

L'importance des systèmes enzymatiques dans la régulation de la glycogénogénèse ou de la lyse est démontrée par l'existence d'une pathologie du métabolisme du glycogène. On reconnaît, selon ILLINGWORTH (1961) six types de syndromes caractérisés par des lésions du foie, du rein ou des muscles et correspondant chacun à un dysfonctionnement enzymatique spécifique.

Tableau I

Type	Organes atteints	Structure du glycogène	Lésion enzymatique
I	foie et reins	normal	glucose 6 phosphatase
II	généralisé	normal	α glucosidase
III	-	dextrine	debranching enzyme
IV	foie	amylopectine	branching enzyme
V	muscle	normal	phosphorylases a et b
VI	foie	normal	phosphorylase hépatique

Chez les sujets atteints, parfois voués à une mort prématurée certaine, l'injection test d'adrénaline par voie veineuse s'accompagne d'une hypoglycémie nette. L'absorption de sucres n'entraîne pas d'hyperglycémie. Enfin, leur plasma est très riche en corps cétoniques, en lactate de sodium et en acide gras.

Ces symptômes apportent une probabilité supplémentaire à l'existence d'un mécanisme enzymatique de la régulation de la glycémie par les amino-acides, leurs catabolites ou des réactions énergétiques qu'ils provoquent.

Du point de vue expérimental, on sait que le patrimoine enzymatique du foie peut augmenter ou diminuer selon le régime alimentaire (ration équilibrée, ou à haute teneur en graisse ou encore à constituants majoritaires).

PEREZ et QOLL (1964) soumettant des rats pendant 6 jours à des régimes comportant :

soit 27 p. 100 de protéines - 62 p. 100 de maltose (dextrine) et
11 p. 100 de graisses

ou 21 p. 100 de protéines et 79 p. 100 de graisses

ou encore : 100 p. 100 de maltose (dextrine)

obtiennent les résultats suivants dans les activités enzymatiques du foie ;

- le maintien de la teneur en glucokinase, α glucose phosphorylase, glucose phosphate isomérase dépendant de la richesse de la ration en glucides.
- l'U D P glucose α glucose glucosyltransférase augmente de 20 p. 100 son activité.
- la glucose 6 phosphatase, la glucose 6 phosphate déshydrogénase, la phosphoglucose déshydrogénase et l'arginase présentent une baisse d'activité de 50 p. 100.

Ces mêmes auteurs constatent simultanément que des régimes renfermant de 50 à 100 p. 100 de protéines, et jouissant d'équivalence calorique (23 Kcal/jour), diminuent la réserve glycogénique hépatique de 50 p. 100 tout en augmentant la teneur du foie en protéines.

Enfin, chez le rat à jeun depuis 48 heures, les activités respectives de ces enzymes ont baissé. Elles sont rétablies 12 heures après absorption de glucides.

Il y a donc une régulation purement enzymatique du métabolisme glucidique par les amino acides en général et les acides gras, derniers produits de la dégradation des protéines ou des corps gras dans l'intestin. Si les temps nécessaires pour l'obtention des effets sont longs, c'est qu'ils sont en grande partie liés au temps de digestion.

En fait, quand on sait que le "turn over" des acides aminés ou des acides gras non estérifiés du sang est de l'ordre de 3 à 5 minutes pour l'ensemble de l'organisme (FREDERICKSON DS et GORDON R S 1958), on comprend que l'activation et l'induction enzymatique chez les mammifères puisse être considérée comme très rapide.

A - CRITERES DES REACTIONS METABOLIQUES ENTRANT DANS LA GLYCOGENESE

1 - Caractéristiques des réactions enzymatiques étudiées

La méthodologie d'étude pratique des réactions enzymatiques est caractérisée par la mesure de l'activité d'un enzyme et non de sa quantité. Ceci impose donc l'établissement de cinétiques de réaction.

La réaction enzymatique peut être schématisée par l'ensemble des processus suivants :



où S représente le substrat et P P les produits de dégradation.

La vitesse de déroulement de ces réactions dépend :

- de la concentration en enzymes
- de la concentration en substrat
- de l'affinité de l'enzyme pour le substrat
- de facteurs physiques : réactions de milieu et température
- de substances chimiques présentes.

On conçoit donc qu'il y ait une grande relativité dans l'action des enzymes sur les vitesses de synthèse ou de lyse du glycogène.

Malgré tout, certains facteurs sont déjà fixés : le substrat est en général surabondant (réaction d'ordre nul) sur l'animal normal le lot actuel d'enzymes est intact. La thermorégulation assure les conditions optimales de réaction.

Rappelons ici les expériences de KESTENS (1964) sur foie isolé et perfusé à + 4° dont la faculté de fixer le glucose est nulle.

Par contre, trois facteurs auront une action :

- la présence de catabolites capables de réguler les cycles glucidiques
- celle d'activateurs ou d'inhibiteurs en provenance d'autres chaînes enzymatiques ou les acides aminés eux-mêmes
- enfin, les hormones circulantes.

2 - Voies d'accès aux régulations enzymatiques des sucres

On peut avec RANDLE et ses collaborateurs (1964) schématiser le mécanisme de contrôle du métabolisme des glucides devant aboutir à la formation de glycogène, ainsi que les lieux possibles d'inhibition. Ce contrôle fait intervenir la présence d'acides gras et de corps cétoniques dont on sait que le taux augmente rapidement au cours du diabète.

Il existe un équilibre physiologique entre les acides gras et le glucose, ce dernier pouvant provenir de leur oxydation (RANDLE et ALL. 1963 - HALES et RANDLE 1963). En fait, le taux en glucose n'est pas dépendant des acides gras non estérifiés, mais peut être augmenté par eux.

Les méthodes d'étude récentes des modifications intracellulaires du métabolisme des glucides font intervenir des mesures directes de taux d'acides gras et d'acétyl coenzyme A lié à de longues chaînes de ces acides (VAUBAN 1963). On peut ainsi apprécier l'activité intracellulaire des réactions enzymatiques.

Le schéma de RANDLE montre les trois stades où le cycle métabolique du glucose peut être bloqué :

- inhibition en retour de l'hexokinase par le glucose 6 phosphate
- inhibition par le citrate de la phosphofructokinase
- inhibition de l'oxydation du pyruvate de l' α cétooglutarate.

Le défaut de phosphorylation du glucose dans le muscle est attribué à la libération d'acides gras à partir des glycérides (NEWSHOLMES, RANDLE et MANCHESTER 1962 - RANDLE et Al. 1963 - RANDLE, NEWSHOLME et GARLAND 1964). Les acides gras et les corps cétoniques inhibent l'action de l'insuline sur le transfert des sucres. Ils bloquent également l'action glycolytique de la phosphofructokinase. Enfin, on peut assister à un défaut d'oxydation du pyruvate dû à la présence de ces mêmes corps cétoniques (WEIL, ALTSZULER et KESSLER 1961).

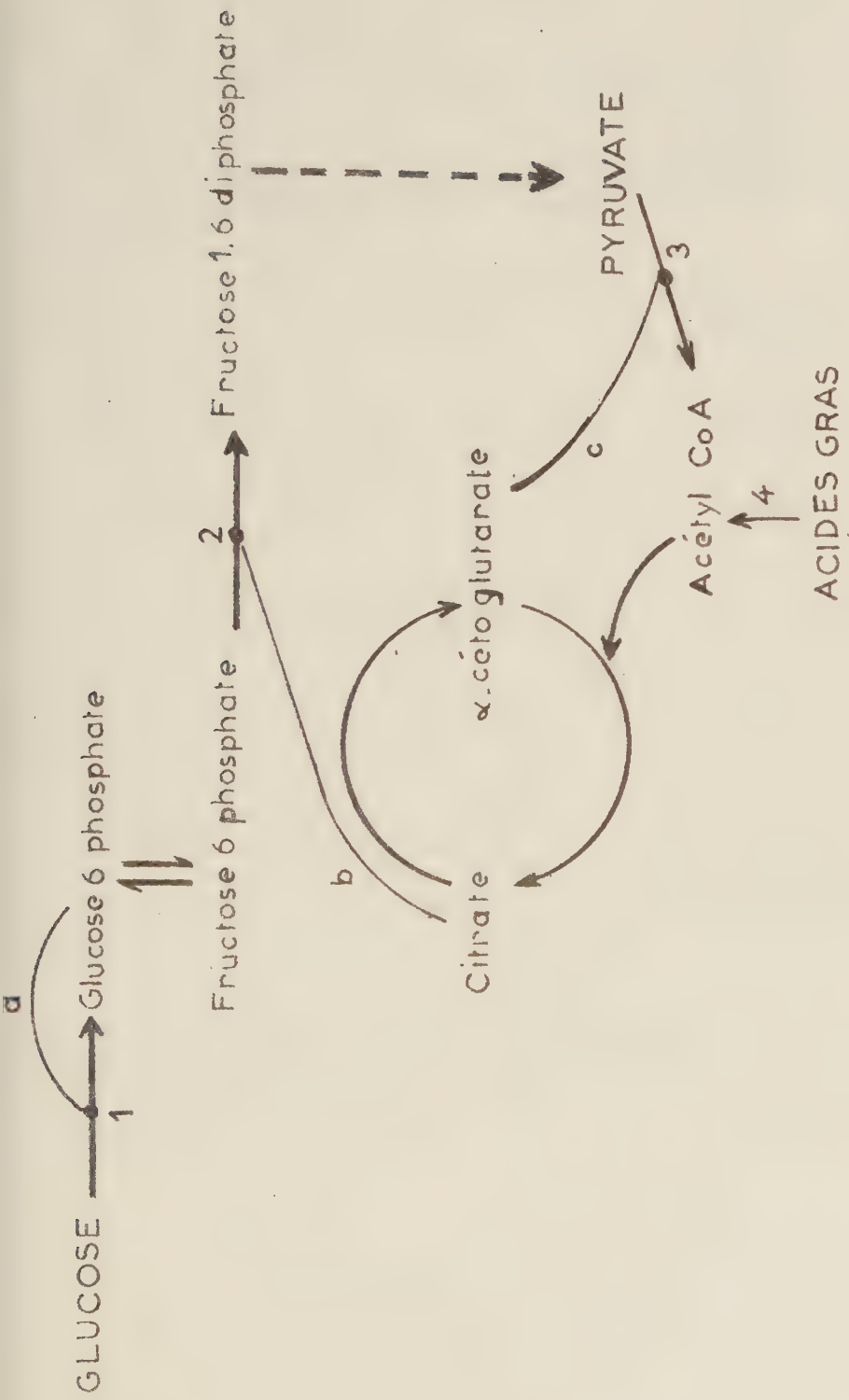


Fig.17. CONTROLE DU METABOLISME DES SUCRES (d'après RANDLE)

1. Hexokinase
2. Phosphofructokinase
3. Pyruvate déshydrogénase
4. β oxydation

a, b, c = voies d'inhibition

GARLAND, NEWSHOLME et RANDLE 1962 - 1964). Les études in vivo font appel à l'emploi de corps cétoniques et non acétoniques, provenant de divers catabolismes. Les injections d'acétoacétates réduisent l'action hypoglycémiant de l'insuline (SEVERINGHAUS 1926). Le diabète peut être induit chez le lapin par injection de corps cétoniques (NATH et BRAMACHARI 1946 - 1948). Cependant, certains d'entre eux stimulant la sécrétion d'insuline, agissent en sens opposé (MADISON, MEBANE et LOCHNER 1964). Enfin DRURY et WICH (1952) ont montré que chez le lapin éviscéré, les injections de β hydroxybutyrate ou d'acétate diminuent l'oxydation du glucose. Ce phénomène est interprété actuellement avec certitude comme le résultat de l'inhibition de la phosphofructokinase et de la pyruvate deshydrogénase, in vivo.

On sait que le diabète s'accompagne d'une augmentation considérable des corps cétoniques provenant d'un disfonctionnement de la dégradation des lipides au stade de la formation de l'hydroxybutyrate.

Des études destinées à définir les effets de l'hypercétonémie sur le métabolisme des sucres et des corps gras ont montré que les injections I.V. d'acide hydroxybutyrique, d'acide acétoacétique ou de leurs sels de sodium provoquent immédiatement une baisse de la glycémie et du taux des acides gras libres du sang (acides non estérifiés). La glycémie sus hépatique diminue de 50 p. 100.

Les acides gras non estérifiés du sang artériel voient leur taux s'abaisser de 50 p. 100 également (MEBANE et MADISON 1962). Cette action reproductible sur les chiens soumis au diabète alloxanique est inversée sur les chiens dépancratés. Elle est attribuée à l'augmentation de l'insulinémie mesurée par une méthode immuno-chimique (MADISON 1963).

Cependant, KREBS, SPEAKE et HEMS (1964), étudiant l'accélération de la glucogénèse rénale par les corps cétoniques et les acides gras libres, montrent que l'augmentation de l'insulinémie est bien due à une stimulation par le glucose néoformé. La présence de ces corps accélérerait la transformation des lactates en glucose, soit par action catalytique aux faibles concentrations de lactate injecté, soit, aux fortes concentrations, par activation de la carboxylase pyruvique par l'acétyl coenzyme A, réaction mise en évidence par UTTER et KEECH en 1963.

Ainsi, ces corps cétoniques et ces acides gras agiraient par une action enzymatique au niveau du cycle tricarboxylique augmentant simultanément les oxydations cellulaires, le niveau énergétique et la production de glucose en quantité suffisante pour doubler la sécrétion insuliniennne en 80 minutes.

B - CONTROLE PAR LES HORMONES A ACTION RAPIDE SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE

La régulation physiologique des réactions enzymatiques par les hormones peut se faire de deux façons :

- action lente : oestrogènes, hormones antéhypophysaires, corticoïdes avec un retard de 1 à 2 heures après injection.

Pour ces hormones, il est encore impossible de reproduire l'action in vitro.

- action rapide : post-hypophyse, adrénaline, insuline (pour le muscle seulement). Ce type d'hormone agit par inhibition en retour sur plusieurs enzymes. Tous ces effets s'annulent pour l'état subcellulaire (sauf pour l'adrénaline).

C'est donc ce groupe d'hormones qui intéresse notre étude.

L'interaction entre le glucose et son transporteur (voie enzymatique) obéit à une cinétique du type Michaelis MENTEN. La phosphorylation est proportionnelle à la concentration en glucose.

$$P = P_{\max} \frac{G_i}{G_i + K_p}$$

où G_i est la concentration intracellulaire en glucose et P la quantité d'ester phosphorique synthétisé.

Le glucose étant rapidement métabolisable, sa pénétration dans les cellules est théoriquement illimitée. En fait, ce phénomène est vérifiable quand on peut chasser de la cellule les sucres non métabolisés (D galactose, D xylose, L arabinose) par action de l'insuline par exemple (LEVINE et GOLDSTEIN 1953). Par ailleurs, l'activation de la synthèse protéique par incorporation massive d'acides aminés par l'insuline, ou l'inverse, blocage de la synthèse protéique obtenu par l'actinomycine D (10 ug/ml), ne modifie en rien la pénétration du glucose dans les cellules (MANCHESTER, YOUNG, WOOL 1960).

Compte tenu de l'importance de l'action du substrat sur les réactions mises en jeu, on est amené à étudier ici les facteurs de sécrétion insulinaire, hormone déterminante de la pénétration cellulaire du glucose.

Mais interviennent également la glycogénolyse rapide due à l'adrénaline dont le rôle sera étudié en second lieu, et l'action des polypeptides hypophysaires s'opposant à la pénétration du glucose dans les cellules.

I - Insuline et contrôle enzymatique -

1 - Synthèse et sécrétion biologiques de l'insuline

Normalement, les cellules β des ilots de LANGERHANS du pancréas produisent chez l'homme 50 unités d'insuline par jour. Cette mesure est basée sur l'incorporation d'iode 131 par l'insuline (BERSON 1956 - YALOW et BERSON 1960). Cette synthèse se fait à partir de l'ergastoplasme des cellules β et est sécrétée dans des granules à paroi riche en acides ribonucléiques - (LACY PE 1961).

La plupart des travaux actuels sur les excitants de la sécrétion insulinaire sont récents. RANDLE et COORE (1964), utilisant des préparations de pancréas de lapins, in vitro, maintenue en survie à 37° dans un milieu tamponné, bicarbonaté, additionné de pyruvate, de glutamate, de fumarate à 5 mM (KREBS 1950), renfermant de l'albumine de boeuf (2 mg/ml), et convenablement oxygéné, établissent les rôles joués respectivement par les sucres, les hormones et les drogues dans la sécrétion en tenant compte de l'importance des paramètres métaboliques incités.

Leurs résultats, confirmant les hypothèses émises par SIMON et All (1961), puis par MADISON, MEBANE et LOCHNER (1964), et enfin par JE FIELD (1964) sont résumés ci-dessous :

a) Les sucres :

- l'action du glucose est optimale pour des concentrations comprises entre 0,6 et 0,7 mg/ml. Au dessous de 3 mg/ml il n'y a plus d'incitation. Au-delà de 6 mg/ml on atteint un plateau de production insulinaire.

- le mannose augmente l'insulinémie mais le taux maximal obtenu n'atteint pas 50 p. 100 de l'effet glucose.
- le fructose possède une très faible action
- le galactose et les dérivés méthylés du glucose n'ont aucune action et n'entravent pas l'action du glucose.
- les pentoses sont sans action.

On peut donc déjà conclure que l'insulinosécrétion est limitée à l'incitation par les formes glucose des produits formés par les chaînes enzymatiques.

b) Les hormones

- la tyroxine, le glucagon, les corticostéroïdes, la dexaméthasone n'ont pas d'action directe et n'inhibent pas l'action du glucose. On sait qu'in vivo ces hormones agissent secondairement par l'hyperglycémie qu'elles provoquent (LAZARUS 1955 - WOLK 1959)
- l'adrénaline à 10^{-6} M supprime complètement la sécrétion d'insuline par le glucose à haute concentration et à un degré bien moindre pour les solutions faiblement sucrées. L'effet de l'adrénaline est aboli par l'ergotamine à 2,8 µg/ml. L'adrénochrome est inactif.
- l'hormone de croissance de bovin n'a pas d'action. Celle de l'homme (200 µg/ml) inhibe la sécrétion d'insuline pour les fortes concentrations en glucose mais ne gêne pas l'action des solutions faiblement glucosées. Cette hormone, à faible concentration (20 µg/ml) n'a pas d'action. Physiologiquement, elle est donc inactive sur la sécrétion insulinaire.

c) les drogues

Le tolbutamide (200 µg/ml), le salicylate (5 mM) et le β hydroxybutyrate n'ont pratiquement pas d'action sur la sécrétion insulinaire par les solutions faiblement glucosées, mais réduisent l'action des solutions riches en glucose.

Ceci prouve bien que ces drogues ont une action directe sur le métabolisme glucidique des tissus et non sur la sécrétion d'insuline. L'activité hypoglycémiant des cétones a pour origine, comme dans le cas du butyrate, une dérivation des

chaînes métaboliques du glucose. RANDLE attribue l'action du salicylate à une baisse d'oxydation des acides gras.

d) Recherches sur la sécrétion d'insuline par le glucose

Il n'est pas possible de limiter l'étude au seul métabolisme des cellules β .

Seul le métabolisme du glucose 6 phosphate peut intervenir comme signal d'excitation du pancréas.

La phloridzine n'a pas d'action sur la sécrétion. Ce n'est donc pas le transfert du glucose qui est en cause. Le blocage de la phosphorylation en C₆ du glucose par le mannoheptulose, substance diabétogène in vivo (SIMON et ALL 1957-1961), arrêté complètement la sécrétion d'insuline. Le mannoheptulose agit par inhibition de la glucokinase et de l'hexokinase hépatique (COORE et RANDLE 1964). Son action pourrait être identique sur la cellule β .

In vivo, l'injection de glucose à des lapins augmente le taux sanguin de la glucose 6 phosphate deshydrogénase et de la phosphohexose isomérase. Il y a donc bien incitation à une plus grande phosphorylation elle-même susceptible d'augmenter la capacité d'absorption cellulaire du glucose et la production simultanée d'insuline (SMYTH et LACY 1962).

Les enzymes circulants ont pour origine des cellules épithéliales. L'intestin du porc soumis à une épreuve d'absorption de solution glucosée à 50 p. 100 augmente le taux du chyme intestinal en transaminases glutamique-oxaloacétique, glutamique pyruvique et en lactico déshydrogénase de 1 à 20 mM par heure (GOT), de 0,1 à 5 mM par heure (GPT) et de 300 à 900 mM par heure (LDH), sans modifier le taux sanguin méaraïque (MARNER et AUDRUP et ALL 1963).

Nous n'avons par ailleurs jamais observé de modification du taux sanguin en GOT et GPT au cours d'absorption intestinale de glucose et d'acides aminés, l'acide glutamique pouvant avoir un rôle actif théorique sur le taux des transaminases en particulier.

2 - Contrôle des activités enzymatiques

a) contrôle de l'UDPG α gluco transglucosylase

L'insuline favorise la synthèse du glycogène dans le tissu adipeux épendymaire (LEONARDS et LANDAU 1960). D'autre part, le glucose

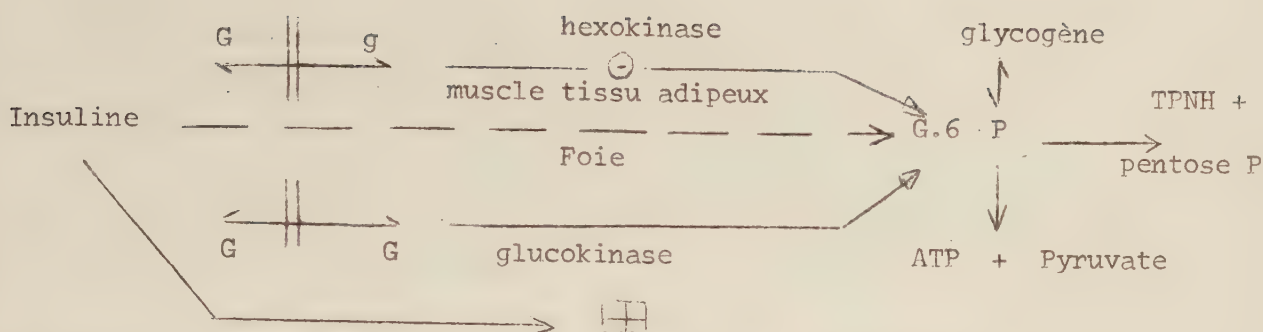
6 phosphate à faibles concentrations stimule la transglucosylase du diaphragme du rat sensibilisé à l'insuline. VILLAR, PALASI et LARNER (1960 - 1961) montrent que cette action existe même en l'absence du glucose 6 phosphate.

LARNER et ALL (1964) émettent l'hypothèse de l'existence de deux formes de l'enzyme : l'une aurait une activité indépendante de la présence du glucose 6 phosphate (forme I), l'autre en serait tributaire (forme D). Cette dernière forme prédominerait dans le muscle du chien. La présence de Mg^{++} générerait l'action de l'enzyme (ROSELL, PEREZ et LARNER 1964). La présence de l'insuline permet selon RANDLE (1960) la prédominance d'action de la forme I dont une partie dérive de la forme D par une réaction de phosphorylation où interviendrait la présence de l'ATP. CORI fait de cette réaction une catalyse par déplacement de charges au niveau du site actif de l'enzyme.

b) Contrôle de l'hexokinase et de la glucokinase

Selon CRANE et SOLS, la glucokinase serait contenue dans le parenchyme hépatique alors que l'hexokinase résiderait dans d'autres cellules non parenchymateuses.

La glucokinase hépatique est caractérisée par le fait que le K_m de son activité pour le glucose se situe à 10 mM, chiffre correspondant à la glycémie normale du sang portal, et par l'impossibilité de son inhibition par le glucose 6 phosphate, comme l'est l'hexokinase. La glucokinase est donc bien l'enzyme d'accumulation du glucose (VINUELA, SALAS et SOLLS 1963). La teneur du foie en glucokinase est contrôlée par l'insuline qui favorise sa synthèse. L'hexokinase a un taux constant. Son k_m est beaucoup moins élevé que celui de la glucokinase.



Action de l'insuline sur les enzymes de synthèse (glucokinase et hexokinase) selon SOLS.

Activation



Inhibition



Induction



c) Contrôle de la glucose 6 phosphatase

Le glucose 6 phosphate intervenant comme facteur d'inhibition des kinases et des enzymes à UDPG, on a pu montrer que l'insuline avait une action indirecte par diminution de la synthèse de glucose 6 phosphatase (VON A. LINKE 1964). Cette synthèse est du type induction enzymatique selon le modèle classique décrit pour les bactéries. Sous l'effet de l'insuline, la synthèse enzymatique diminue. Cependant, LINKE conclue que quoique les résultats actuels démontrent une influence de l'insuline sur l'enzyme clé de la néoglucogénèse, dans le foie et le rein, ils ne permettent encore aucune affirmation : les modifications de l'activité fermentaire sont soit en relation avec le mécanisme primaire d'action de l'insuline, ou bien peuvent être comprises comme la suite apparente de l'état métabolique des tissus modifiés. Cette dernière hypothèse semble être la plus plausible. En effet, selon LINKE (1964), c'est dans le cas de jeûne prolongé et de troubles métaboliques liés au diabète alloxanique que l'activité de la glucose 6 phosphatase est maximale : Soit en millimoles/heure :

Rat normal	:	24 ± 6,2	Diabète	:	51 ± 19,9
------------	---	----------	---------	---	-----------

En conclusion, si le glucose 6 phosphate constitue un régulateur naturel de la synthèse glyco-génique, son contrôle ne peut être réalisé par l'insuline qu'indirectement : stimulation de l'hexokinase, induction de la synthèse d'une glucokinase, et, par voie opposée, réduction de la formation de glucose 6 phosphatase. Dans ce contrôle, il semble bien que le rôle prépondérant soit donné à la synthèse protéique. On pourra donc admettre que certains acides aminés puissent intervenir sur le métabolisme du glyco-gène en orientant cette synthèse.

II - ADRENALINE ET METABOLISME DU GLYCOGENE

- 1 - Dans le muscle strié, l'action des phosphorylases a et b est contrôlée par l'adrénaline (LANGE 1955 - SUTHERLAND et RALL 1960 - CORI 1961 - DANFORTH 1962 - HELMREICH et CORI 1964). Cependant, comme pour l'insuline, le contrôle est indirect, puisqu'il est placé sous la dépendance de la synthèse de l'AMP cyclique 3',5', lui-même chargé d'activer l'action des phosphorylases (MURAD et al. 1962).

A la concentration de 1×10^{-6} M, l'adrénaline augmente de 40 % le taux d'activité de la phosphorylase a, en 6 minutes à 30 ° et en 9 minutes à 20 °. Cette action peut être bloquée au départ par le dichloro-isoprotérenol et les antagonistes de l'adrénaline à des concentrations dix fois supérieures, mais elle reste sans effets sur l'augmentation produite par une stimulation antérieure adrénergique - (DANFORTH, HELMREICH et CORI 1962).

Le résultat obtenu se traduit par une augmentation de glucose 6 - phosphate. L'équilibre est atteint quand le glucose 6 - phosphate se trouve mélangé au glucose 1 phosphate en concentration 20 fois plus faible, ce qui correspond à une glycolyse parfaite.

Quoique l'expérimentation actuelle concerne essentiellement des épreuves in vitro, il faut tout de même retenir trois phénomènes essentiels pouvant intervenir in vivo : rapidité d'action, très faible concentration d'adrénaline, température optimale située au-delà de 30°C.

- 2 - Sur le muscle lisse, l'adrénaline provoque une relaxation des fibres par hyperpolarisation cellulaire supprimant leur excitabilité permanente. Cette action requiert une mobilisation d'énergie (BULBRING 1954-1960 ; AXELSSON et BULBRING 1961). Elle se fait avec une solution très faiblement concentrée ($2,5 \cdot 10^{-8}$ M) et donne lieu à la formation immédiate de 3',5' AMP (BUEDING et al. 1963). Mais cette formation d'AMP cyclique ne s'accompagne pas d'activation phosphorylasique. La cellule s'enrichit en ATP et en créatine phosphate (BUEDING, KENT et FISCHER 1964).

3 - Action indirecte de l'adrénaline sur le métabolisme du glycogène

L'adrénaline entraîne à la fois une glycogénolyse et une lipolyse intense dans le muscle et le foie, augmentant ainsi la glycémie sus hépatique et le taux d'acides gras non estérifiés du sang. Normalement, cette action est compensée par celle de l'insuline.

Le transport des longues chaînes d'acides gras (palmitates) par l'albumine du plasma a trois effets sur le métabolisme du glucose :

- inhibition de la phosphorylation du glucose
- inhibition de la phosphofructokinase et de la glycolyse
- inhibition de l'oxydation du pyruvate par la pyruvate déshydrogénase (NEWSHOLME, RANDLE et MANCHESTER 1962 - GARLAND, NEWSHOLME et RANDLE 1962). Des modifications

Des modifications semblables sont rencontrées dans le muscle quand les acides gras sont libérés des glycérides (RANDLE et ALL. 1963). Le mécanisme a été rapporté à l'inhibition de la phosphofructokinase par citrate libéré sous l'influence des acides gras (GARLAND, RANDLE et NEWSHOLME 1963 - PARMEGGIANI et BOWMAN 1963). La phosphofructokinase peut être également inhibée par l'ATP et activée par le 5' AMP et les phosphates inorganiques en dehors de toute intervention des acides gras. Ceux-ci interviendraient par oxydation du NADH_2 en NAD (GARLAND, NEWSHOLME et RANDLE 1962). Ainsi serait réalisé le trait d'union entre le phénomène de glycogénolyse et celui de l'activation des chaînes respiratoires par l'adrénaline. Elle aboutirait dans tous les cas à une formation accélérée d'ADP et d'AMP activatrice des phosphorylases, à partir de l'ATP (RANDLE 1964).

En conclusion, l'adrénaline contrôle de façon extrêmement rapide le métabolisme du glycogène. Cependant, son action est normalement équilibrée par l'insuline. Elle se manifeste par une augmentation du niveau énergétique intracellulaire. C'est sous l'action des modificateurs des dinucléotides (acides gras et acides aminés) que l'énergie accumulée peut se dégrader en AMP cyclique activateur de la glycogénolyse.

III - ROLE DES POLYPEPTIDES HYPOPHYSAIRES

Le pouvoir hyperglycémiant de l'antéhypophyse démontré par HOUSSAY et BIASOTTI en 1930 est dû à l'antagonisme insuline - glande pituitaire. YOUNG en 1937 reproduit l'hyperglycémie par les extraits antéhypophysaires et CORKILL et NELSON (1944) montrent que ces extraits inhibent la fixation du glucose par le diaphragme de rat.

L'hormone de croissance est responsable des phénomènes observés (COTES, REID et YOUNG 1949 - HOUSSAY et ANDERSON 1949). L'insulinémie dépend étroitement des sécrétions pituitaires et surrénaliennes (BORNSTEIN et PARK 1953 - WALLACE - OWEN, DENNES et CAMPBELL 1958).

Les études immuno-chimiques (anti GH et anti insuline) ont démontré le rôle de l'hormone de croissance dans l'inhibition d'une albumine liée à l'insuline (BORNSTEIN et HYDE 1959 - BORNSTEIN et BRUDAHN 1961).

Au cours du diabète provoqué par injection d'hormone de croissance à l'homme comme aux animaux, on assiste à une rétention azotée et à une fuite du calcium dans les urines (LUFT 1964). Ce test qui est considéré comme un critère de pureté des extraits utilisés, constitue une preuve du rôle joué par la GH dans l'équilibre glucose - azote aminé. In vitro, les trois fractions polypeptidiques obtenues après dialyse et filtration sur DEAE cellulose et tampon borate stimulant la fixation du glucose et l'incorporation des amino-acides dans les protéines du diaphragme de rat hypophysectomisé. In vivo, l'une de ces fractions est très active HP 261 (MANCHESTER et WALLIS 1963). BORNSTEIN (1964) souligne l'analogie de structure entre la fraction HP 261 et la puromycine inhibitrice de la synthèse protéique. Le mécanisme d'action de la GH pourrait donc être celui d'un antimétabolite sur la synthèse enzymatique de l'insuline.

Les antagonistes physiologiques de l'insuline (hormone de croissance et cortisol) diminuent la phosphorylation et le transfert du glucose dans le muscle strié et le tissu adipeux par inhibition de l'insuline circulante (KIPNIS et STEIN 1964).

Mais les auteurs sont unanimes pour conclure qu'il s'agit là d'un phénomène observable normalement in vivo. Les épreuves in vitro (diaphragme isolé et épидидyme) donnent des résultats contradictoires et souvent erronés (BORNSTEIN 1956 - 1964).

En conclusion, l'hormone de croissance n'intervient qu'indirectement dans le métabolisme du glucose. Son action hyperglycémiant se manifeste 12 à 15 heures après son administration et n'apparaît en général qu'à l'occasion d'une épreuve d'hyperglycémie. Son rôle dans l'incorporation de l'azote aminé pourrait expliquer les hypamino acidémies aromatiques concomittantes des hyperglycémies.

C - DISCUSSION SUR UN MECANISME D'ACTION DES AMINO ACIDES DANS LA
REGULATION ENZYMATIQUE DES GLUCIDES

I - Rôle des protéines et des amino acides dans la régulation
et l'activité enzymatique et humorale

1 - Synergie albumine insuline

L'albumine purifiée par passage sur colonne de résine (DEAE cellulose), injectée dans les artères coronaires du coeur de rat perfusé, in vitro, n'affecte pas la captation du glucose par le muscle cardiaque, mais diminue la teneur intra cellulaire en fructose 1.6 diphosphate et abaisse la valeur du rapport lactate / pyruvate du liquide perfusé, à la sortie de l'organe.

Ces deux modifications biochimiques peuvent être expliquées par un accroissement du rapport NAD/NADH2 dans la cellule musculaire, ce qui aboutirait à un abaissement du taux des diphosphates par augmentation du niveau d'oxydation du glycéraldéhyde 3 phosphate par la triose phosphate déshydrogénase. L'augmentation du NAD musculaire aurait, selon MAC LEAN, (1962), pour résultat d'engendrer l'oxydation du glucose 6 phosphate par élévation parallèle du taux de NADP, en empruntant la voie des pentoses.

On en conclue que l'albumine purifiée possède en elle-même un pouvoir anabolisant sur le métabolisme glucidique. Corrélativement, elle élève le niveau énergétique intracellulaire et, en autorisant la conversion lactate pyruvate, permet, au moins partiellement, dans le muscle, d'accélérer l'entrée des acides gras libres dans la formation des lipides.

Ces phénomènes trouvent leur confirmation dans les constatations faites par RANDLE (1957 - 1964) à propos de la fixation du glucose par les diaphragmes de rats in vitro. Alors qu'une concentration de 4 milliunités par ml. d'insuline est nécessaire à l'incorporation du glucose dans le diaphragme de rat, en présence d'albumine, une milliunité suffit.

TAYLOR et RANDLE (1964) rapportent les mêmes phénomènes observés avec la gélatine. D'autre part, ces mêmes auteurs ont obtenu la potentialisation de l'action de l'insuline sur la glucogénèse dans le muscle à l'aide de protéines

dénaturées par le périodate. La corticotrophine ou la prolactine dénaturée permettent d'observer une activité insulinique avec 20 micro unités par ml.

RASIO et Coll. (1960 - 1965) ont montré que si le pouvoir insulinique du plasma augmentait proportionnellement à la quantité de glucose injectée par voie veineuse, seule une portion constante de l'insuline était capable de régler la pénétration du glucose. Ainsi, au cours d'une perfusion glucosée prolongée, la captation du glucose reste constante.

Or, l'injection portale de tyrosine entraîne un accroissement de la glycogénèse hépatique. On en conclue que cet amino acide augmente l'activité insulinique intra cellulaire.

2 - Antagonisme insuline - acides gras - adrénaline

La fixation des acides gras, dont le transport est assuré en partie par l'albumine plasmatique, est accélérée par l'insuline. Cependant, on note également ici une activation du pouvoir insulinique par l'albumine. In vitro, la présence d'albumine dans le liquide de perfusion de foies de rats isolés, est nécessaire à la fixation des acides gras.

On sait en effet, qu'il existe un antagonisme acides gras libres - insuline lié à l'oxydation du citrate (KIPNIS 1964) et à l'activation d'une thiokinase (KORNACKER 1965). Lorsque le taux d'acides gras s'élève dans le sang, la glycémie augmente en même temps que se forment des corps cétoniques. Or, l'injection de lysine ou d'acide glutamique par voie veineuse (respectivement 15 et 17 mg/kg) chez le chien est suivie d'une augmentation de 100 p. 100 des acides gras libres du plasma. Cet accroissement qui a lieu entre la 5ème et la 15ème minute, est suivi vers le temps 30 d'une hyperglycémie de 30 p. 100 sur la normale. En fait, si la libération des acides gras chez le chien normal peut être rapportée à une décharge brutale d'adrénaline, on ne peut écarter l'action directe de la lysine sur la glycogénolyse hépatique. L'absence d'action sur la différence artério veineuse en glucose sur le muscle peut être une conséquence d'une décharge post adrénalinique d'acides gras.

II - HYPOTHESE D'UN MECANISME INTIME D'ACTION DES AMINO ACIDES SUR LA GLYCEMIE

Nous sommes actuellement en possession de données bibliographiques et expérimentales suffisamment nombreuses pour nous permettre d'élaborer un schéma du mécanisme d'action.

D'une façon générale, ils agissent sur les chaînes métaboliques de la glycogénèse ou de la glycogénolyse au niveau :

- de l'oxydation du glucose 6 phosphate
- du fructose 1 - 6 diphosphate
- de l'oxydation du pyruvate et, par voie de conséquence, du clivage du citrate.

On peut reconnaître, selon le sens des modifications de la glycémie, des actions analogues aux effets connus de l'insuline ou de l'adrénaline. Ils peuvent même agir en synergie avec eux (insuline - tyrosine) ou en antagonisme (lysine, ac. glutamique et insuline) par l'intermédiaire des acides gras libres

On reconnaît plus précisément :

1 - Pour les amino acides hypoglycémiantes :

une action du type insulinique favorisant à la fois la glycogénèse hépatique et la fixation du glucose par les cellules musculaires dont l'activité des réactions d'oxydation augmente. Ces réactions sont l'apanage des glucose 6 phosphates et de la fructokinase 1 - 6 diphosphate

Comme la tyrosine est elle même capable d'augmenter le taux d'insuline fixée active, on est en droit de penser que cet acide aminé autorise une plus grande perméabilité cellulaire

Pour la leucine au moins, on sait que l'action est d'autant plus hypoglycémiante que la muqueuse intestinale est déficiente en leucine amino peptidase, nécessaire à l'incorporation de l'acide directement dans les protéines.

2 - Pour les amino acides hyperglycémiant

Leur action est du type adrénérquique encore que, en l'absence de sécrétion adrénalienne ils soient tout de même actifs

On leur reconnaîtra un pouvoir glycogénolytique hépatique en relation avec une augmentation de l'alipacidémie dont l'action inhibitrice sur l'insuline suffirait à expliquer la prolongation dans le temps des hyperglycémies observées.

Par contre, le glucose est bien moins toléré par la fibre musculaire en leur présence. Si le glucagon est lui aussi hyperlipémiant et vasodilatateur comme la lysine, il double au contraire la fixation musculaire du glucose. Son action directe ne peut donc être retenue.

Pour l'ensemble de ces amino-acides, le mécanisme d'action fait intervenir

- d'une part, la diminution des oxydations du glucose cellulaire et le ralentissement du fonctionnement du cycle tricarboxylique.
- d'autre part, l'oxydation du pyruvate et l'orientation du métabolisme des sucres vers la voie des pentoses.

Les recherches actuelles à l'aide de corps marqués, quoiqu'elles ne soient pas poursuivies dans l'optique précise du problème qui nous intéresse ici, confirment l'existence des déviations métaboliques normales auxquelles nous faisons allusion (D'ADAMO A F et HAFT D E 1965).

CONCLUSIONS

L'étude des relations métaboliques entre les acides aminés et les sucres a fait l'objet de très nombreux travaux de la part des biochimistes.

Cependant, si l'on reconnaît un pouvoir glucoformateur aux acides aminés absorbés ou injectés à très fortes doses, et faisant intervenir des réactions humorales retardées, la littérature est dépourvue de données sur les interrelations entre l'absorption de faibles quantités de ces acides et les modifications glycémiques rapides qu'ils entraînent

- I - L'analyse bibliographique et l'expérimentation animale nous apportent des indications précises sur les modifications éventuelles physiologiques engendrées par les variations de l'acide aminé et de la glycémie. Sont ainsi écartés les facteurs d'origine circulatoire ou digestive. Les facteurs humoraux sont examinés dans l'optique d'un équilibre permanent entre les sécrétions internes et la glycémie

Les données expérimentales apportent diverses suggestions qui seront retenues dans les recherches qui suivent : le foie et les reins sont seuls responsables des hyperglycémies suivant les injections d'acides aminés. Ceux-ci montrent parfois une action de type adrénergique. Malgré tout, ils n'ont aucune action sur l'absorption intestinale du glucose.

Chez le chien sans pancréas, le diabète peut être aggravé par l'absorption de régimes protéiques ou d'acides aminés, ou au contraire amélioré dans les cas d'intolérance ou de sensibilisation à la leucine

- II - La néoglycogénèse étant un fait bien connu, il apparaît nécessaire de la distinguer de la glycogénèse vraie, à partir des sucres ou des corps cétoniques, par activation des chaînes métaboliques préexistantes. C'est ainsi que l'on voit se

dessiner quatre modes d'action possible des amino acides sur la glycogénèse :

- la tyrosine augmente les oxydations cellulaires
- l'acide glutamique, par son pouvoir énergétique, mobilise le glucose et les acides gras
- la lysine demeure la clé de voûte du métabolisme des acides gras
- enfin, le glycocolle, par oxydation du pyruvate, est un pourvoyeur des corps acétylés

III - Le lieu et le mode d'action des amino acides est déterminé par des épreuves fonctionnelles tant au niveau du foie que des tissus périphériques. Toutes les voies d'administration sont utilisées

1° - L'étude des variations quantitatives de la glycémie conduit aux résultats suivants :

- a) la tyrosine chez le chien normal provoque à la dose de 10 mg/kg par voie I V une chute de la concentration en glucose du sang total et du plasma de l'ordre de 25 % durant 10 à 15 minutes. Elle abaisse de 30 % le maximum d'hyperglycémie provoqué par injection veineuse de 600 mg/kg de glucose
- b) La lysine (15 mg/kg) augmente la glycémie du chien de 25 % dans les 15 minutes suivant son injection. Elle prolonge dans le temps au-delà de 60 minutes, la durée maximale de l'hyperglycémie par voie duodénale
- c) L'acide glutamique (17 mg/kg) est également hyperglycémiant et son action immédiate est comparable à celle de la lysine. Cependant, il n'intervient pas dans le maintien de l'hyperglycémie provoquée qui se trouve jugulée dans le même temps que l'épreuve témoin
- d) Le glycocolle (25 mg/kg) est aussi hyperglycémiant. Il augmente la glycémie de 12 % dans le même temps que les autres amino acides. Son action sur l'hyperglycémie provoquée est du même ordre

2 - L'étude cinétique des modifications fonctionnelles engendrées par la tyrosine et la lysine, acides aminés retenus dans cette étude. en raison de leur action diamétralement opposée et de la nature très différente de leurs groupements chimiques. se ramène à :

- a) Pour la tyrosine : augmentation du coefficient d'assimilation du glucose qui passe de $1.10 \cdot 10^{-2}$ pour le témoin à $1.36 \cdot 10^{-2}$ quand 1 mole de cet amino acide est injectée en mélange à 60 moles de glucose par voie veineuse. Fixation hépatique du glucose et accroissement de 10 à 15 p 100 du glycogène dans cet organe

Renforcement de la différence artério veineuse de la glycémie déjà importante chez le sujet normal dans le cas d'une perfusion à l'aide de sang hyperglycémique. Chez le sujet sans pancréas ou sous alloxane, absence de variations significatives de la différence artério veineuse en présence de tyrosine à la dose de 0.1 mg/kg/mn

Pour des chiens à glycémie entre 2 g et 3 g. augmentation de l'action de l'insuline injectée 2 heures avant l'acide aminé

Chez le chien sous phloridzine, la tyrosine n'empêche pas la filtration rénale du glucose.

Ces phénomènes se retrouvent chez le chien aux veines surrénales ligaturées

b) pour la lysine :

- augmentation de 25 % de la glycémie sus hépatique pendant la perfusion lente en goutte à goutte dans le sang portal de 0.5 mg/kg/mn

Variation parallèle de la glycémie périphérique se prolongeant au-delà de 60 minutes après la fin de la perfusion

- modification de la répartition du glucose après surcharge intestinale du mélange glucose + lysine selon :
 - .. glycémie artérielle plus élevée de 15 p 100 que la glycémie sus hépatique 30 minutes après le début de l'absorption
 - .. absence de variation du glycogène hépatique

- absence de variation glycémique artério-veineuse au niveau du muscle
- élévation du maximum d'hyperglycémie après injection intraveineuse de glucose + lysine de 25 % pour le plasma de 13 % pour le sang total, et diminution du coefficient d'assimilation glucidique (passant de 1 à 0,88 10^{-2})

3 - Discussion

a) Les résultats se ramènent aux points suivants :

- pour la tyrosine, hypoglycémie immédiate par augmentation de la diffusion du glucose suivie d'une accélération de la glucogénèse hépatique et musculaire
- pour la lysine, hyperglycémie due à une glycogénolyse hépatique intense accompagnée d'un ralentissement de la diffusion du glucose en partie expliquée par son action vasodilatatrice passagère
- pour l'acide glutamique hyperglycémie immédiate mais de courte durée liée à la mobilisation des réserves lacunaires du glucose et, secondairement, à l'utilisation des corps cétoniques
- Pour le glyco-colle, hyperglycémie modérée par rapport à la lysine et à l'acide glutamique par activation du métabolisme du pyruvate

b) Sont exclues toutes interférences :

- d'ordre ionique : les variations des teneurs du sang et du plasma en sodium, potassium et calcium au cours de surcharge en glucose accompagnée ou non d'acides aminés, ne sont pas statistiquement significatives
- d'ordre humoral :
 - .. l'examen des résultats obtenus sur chiens dépancréatés ou sous alloxane montre que, dans la limite de glycémies ne dépassant pas 3 g/l, la tyrosine conserve toutes ses propriétés à l'exclusion de la fixation du glucose musculaire. Elle diminue la glycosurie. Dans ces mêmes limites, la lysine reste hyperglycémique.

- .. sur le chien médullectomisé ou à veines surrénales ligaturées les amino acides hyperglycémisants conservent leur action
La lysine, en particulier, reste glycogénolytique

- d'ordre physique :

- .. la présence d'acides aminés dans le sang ne change rien à la répartition du glucose entre hématies et plasma qui est de l'ordre de 30 p. 100 pour le chien.
- .. la pression centrale artérielle n'est pas modifiée par leurs injections. Seul demeure le pouvoir vasodilatateur de la lysine observé au cours de perfusion de membres
- .. Enfin, les acides aminés étudiés agissent à des doses suffisamment faibles ($1/10 \text{ mMol/kg}$) pour qu'on ne puisse invoquer une action de masse. Ces données sont en accord avec les observations cliniques ou expérimentales (bilans métaboliques).

- L'expérimentation chez le chien nous conduit à l'élaboration d'un mécanisme d'action des acides aminés sur la fonction glycogénique

On distingue ainsi :

- Les acides aminés hypoglycémisants intervenant par leur action sur la glycogénèse hépatique et sur l'augmentation de l'assimilation musculaire du glucose en relation avec un effet synergique en faveur de l'insuline
- Les acides aminés hyperglycémisants, à action glycogénolytique hépatique et diminuant la captation musculaire du glucose à l'image de l'adrénaline.

Compte tenu des résultats expérimentaux et des données actuelles bibliographiques, nous proposons l'hypothèse d'un mécanisme d'action par voie enzymatique

Deux modalités, sont envisagées :

- Pour les amino acides hypoglycémiants, activation de la glucose 6 phosphatase ;

Ils agissent en synergie avec l'insuline et s'opposent à l'action de l'adrénaline.

- Pour les amino acides hyperglycémiants, diminution des oxydations du glucose et de l'activité des phosphofructokinases. Leur action se rapproche de celle de l'adrénaline

La libération d'acides gras dans le plasma pourrait expliquer les hyperglycémies prolongées

ABBOU R et VALLIERE M.

Etude de l'action hypoglycémisante de l'insuline au cours de l'hypothermie provoquée par la réfrigération externe.

C R. Soc Biol. (PARIS) 150 1697 1956

ABDERHALDEN E. et GELLHORN E.

Beiträge zum Problem der gegenseitigen Beeinflussung von Inkretstoffen verschiedener Organen. Pflüger 's Arch f. d ges Physiol 1923. CXCIX 320 -335.

ABRAMI P BERTRAND-FONTAINES, WALLICH R DIDIER-HESSE et CLOSON-LAURENT

Action comparée de l'insuline sur le glycogène et sur les lipides du foie
C R. Soc Biol. 1934-116-512

ABRAMSON D.J., SCHKLOVEN N. MARCOLIS M N et MIRSKY J A

Influence of massive doses of insulin on peripheral blood flow in man
Amer J. Physiol. 1939-128-124

AGID R

Sur le prétendu balancement des teneurs du foie en glucides et lipides
J. de Physiol 1953-45-7

AGID R

Recherches sur les régulations métaboliques
Thèse PARIS 1953

AGREN G , WILANDER O et JORPES E

Cyclic changes in the glycogen content of the liver and the muscles of rats and mice

B.J 1931 - 25 - 777

ALLEGRETTI N and FISTER V

On the insulin potentiation of the diabetic action of alloxan

Arch. Intern. Physiol. 1953-61-41

ALLEN F M and LISA J R

"SCOTTIE" - Twelve years diabetic

Endoc. 1950 - 46 - 282

AMBARD L.

Le diabète et sa pathogénie

MASSON edit., PARIS 1946

ANDERSON E. and LONG J A

The effect of hyperglycemia on insulin secretion as determined with the isolated rat pancreas in a perfusion apparatus.

Endocr. 1947-40-92

ANDERSON E and LONG J A

Suppression of insulin secretion by the growth hormone of the anterior pituitary as determined with the isolated rat pancreas in a perfusion apparatus

Endocr. 1947 - 40 - 98

ANDRES R , BALTZAN M A , CADER G et ZIERLER K L

Effect of insulin on carbohydrate metabolism and on potassium in the forearm of man

J. Clin. Invest 41 : 108 - 1962

ANDREWS W H H.

A technique for perfusion of the canine liver

Ann trop med Parasit 47 : 146. 1953

ANDREWS W H H.

Excretory function of the liver ; a reassessment

Lancet i : 166, 1955

ANDREWS W H H

Functional differences between hepatic artery and portal venous regions

Liver function, édité par BRAUER, R W AMER Inst Biol Sci Monograph n° 4, 128, 1958

ANDREWS W H H HECKER R MAEGRAITH B G et RITCHIE H D

The action of adrenaline, 1-noradrenaline, acetylcholine and other substances on the blood vessels of the perfused canine liver.

J Physiol (Lond.) 128 : 413, 1955

ARTUNDO A

La glycémie, le glycogène et l'action de l'insuline chez le rat décapsulé

C.R Soc Biol 1927-97-411

ASHWORTH U S and COWGILL G R

The endogenous nitrogen and basal energy metabolism relationships
in hypophysectomized rats.

Amer J. Physiol. 1937-122-373

AUBERTIN E et CASTOGNON R

Etude comparative de l'action hypoglycémiant chez les mêmes chiens
avant et après dépancréatisation

C R Soc Biol. 1935-118-697

AUBERTIN E et MOLLARET L

Effet de l'insuline sur l'équilibre azoté chez le chien normal

C R Soc Biol 1932-111-177

AUDY G and KERLY M

The content of glycogenolytic factor in some insuline samples

B J 1952-52-70

AUSMAN R K et AUST J B

Isolated perfusion of the liver with NH_2

Surg. Forum 10 : 77. 1959

AUVERGNAT R , BAISSET A , BUGNARD L et CHARLET L

Rôle du foie dans les modifications de la glycémie et de la lactacidémie
secondaires à la fatigue

C R Soc Biol 1942-136-215

BACCHUS H and HEIFFER M H

Influence of ascorbic acid on the metabolic actions of cortical hormones :
carbohydrate metabolism

Amer J Physiol 1953-172-276

BACH St and HOLMES E G

The effet of insulin on carbohydrate formation in the liver

Biochem J 1937-31-89

BACHRACH W H BRADLEY W B and IVY A C

Effect of epinephrine administration on glucose excretion in depancreatized
dogs.

Amer J Physiol 1936-116-2

BACHRACH W H, BRADLEY W.B and IVY A.C

Effect of epinephrine on glucose excretion in fasted depancreatized dogs

Amer J Physiol 1936-117-203

C BACQUES et Y RUCKEBUSCH

Tyrosine et métabolisme glucidique chez le chien

C R Soc Biol 1965 2 159 P • 409

C BACQUES et Y RUCKEBUSCH

Activité hyperglycémiant de la lysine chez le chien

C R Soc Biol 1965 4 159 p 873

C BACQUES et J F. WORBE

Modifications de la glycémie chez le chien après injection intra duodénale de glucose additionné de L tyrosine ou de L + acide glutamique

Compte rendu de la société de biologie - 1964 6 CLVIIII p. 1359

C BACQUES

Recherches sur la teneur du sang en sodium potassium et calcium après injection intra duodénale de glucose et de L tyrosine chez le chien

C R. Soc Biol. 1954 6 CLVIII p 1361

BAER et BLUM L

Ueber die Einwirkung chemischer Substanzen auf die Zuckerausscheidung und die Acidose

Hofmeister Beitr. Z. chem Physiol u Pathol 1907 . X . 80 - 104

BAISSET A. BOUISSET L. BUGNARD L ROUZAUD J J et SOULA C

Rôle du pancréas dans le stockage lacunaire du glucose

C R Soc Biol 1933 - 114 - 1308

BAISSET A. BUGNARD L DARNAUD Ch et SOULA L.C

L'équilibre glycémique

Le sang 1937 - 11 - 113

BAISSET A. BUGNARD L. CHARLET L. et SOULA C.

Etude de stockage lacunaire du glucose par l'examen de la traversée hépatique au cours de l'inondation glucosée.

J. de Physiol. 1939-37-585

BAISSET A. TRAN L.D. et MONTASTRUC P

Mise en évidence chez le chien d'un effet hypoglycémiant de la vasopressine après ablation de l'hypophyse et des surrénales

C R Acad Sci (PARIS) 257 : 766, 1963

BAISSET, BUGNARD et ROUZAUD

Equilibre glycémique postprandial du chien normal et du chien dépancréaté

Le Sang, 1933. VII, 894-907

BAISSET A., LICHTWITZ A. et MONASTRUC P

Essai de traitement du diabète expérimental par les implants d'insuline

J. de Physiol 1953 - 45 - 23

BAIXAS F H

L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée par injection intraveineuse

Thèse de MONTPELLIER. 1939

BANCROFT R W and DRURY D R

The glucose equivalent of fed protein

Amer J. Physiol. 1951-166-213

BANCROFT R W , GEIGER E. and HAGERBY E B

Nitrogen sparing effect of carbohydrate related to time factor with hypophysectomized and diabetic rats

Endocr 1951 - 49 - 149

BANERJEE S and BHATTACHARYA G

Studies on Ketosis in alloxan diabetic rabbits

J.B.C 1949 - 178 - 145

BANERGEE S and GHOSH N Ch

Relation of scurvey to glucose tolerance test. liver glycogen and insulin content of pancreas of Guinea pig

J.B.C 1947 - 168 - 207

BARKER S B , CHAMBERS W H and DANN M

Métabolism of carbohydrate in the depancreatized dog

J.B.C. 1937 - 118 - 177

BARKER S.B. , CHANDLER J.P. , and CHAMBERS W.H.

Prolonged fasting in the normal and depancreatized dog

Amer. J. Physiol 1937-119-265

BARKER S B , SHORR E and MALAM M

Studies on the Pasteur reaction

J B C 1939-129-33

BARKER S.B and SWEET J.E

Effects of carbohydrate plethora in experimental diabetes

Sciences, 1937-86-270

BARRENSCHEEN H K und BERGER R

Zur Analyse der Insulinwirkung

B.Z. 1927-189-302

BARRENSCHEEN H.K. und HUBNER K

Untersuchungen über die Glykolyse des Blutes

I.B.Z. 1930 - 229 - 239

BARRENSCHEEN H.K. PANY J. und BERGER R.

Untersuchungen über Glykolyse

B Z. 1930 - 229 - 196

BARTLETT G.R. , WICK A.N. and MACKAY E.M.

The influence of insulin and adrenal cortical compounds on the metabolism of radioactive C¹⁴ glucose in the isolated rat diaphragm

J.B.C. 1949-178-1003

BASTENIE P.A. et CONARD V.

Essai d'interprétation des épreuves d'hyperglycémie provoquée -

Rev. Française Etudes Clin. et Biol. 1957-11-223-230

BAUDOUIN A. , LEWIN J. et AZERAD E.

Injectons continues d'insuline chez le chien

C R Soc Biol 1935-120-865

BAUDOUIN A. , LEWIN J. et AZERAD E.

Injectons lentes et continues d'insuline chez les diabétiques

Presse Méd 1938-37-729

BEARN A.G. , BILLING B. and SHERLOCK S.

The effects of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man

J. of Physiol. 1951-115-430

BELOFF-CHAIN A. , CHAIN E.B. , BOVET D. , POCCHIARI F. , CATANZARO R. and LONGINOTTI L.

Metabolism of hexose phosphate esters

B J 1953-54-529

BENEZECH C - Physico chimie biologique et médicale - PARIS 1958
MASSON & cie - éd. p. 51 et 52

BENARD H , TISSIER M. , DERMER L BAREILLIER G et PEQUIGNOT H
Hyperglycémie au cours de la perfusion asphyxique du foie
C.R. Soc Biol. (PARIS) 129 : 746 - 1938

BERGEN S S , SULLIVAN R , HILTON J G , WILLIS S W et VAN ITAILLE T B
Glycogenolytic effect of vasopressin in canine liver
Amer J. Physiol. 199 : 136, 1960

BERNARD C
Sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie
C R Acad. Sci 41 : 461. 1855

BERTHET J , JACQUES P. , HERS H.G et DE DUVE C
Influence de l'insuline et du glucagon sur la synthèse du glycogène
hépatique
Biochim. Biophys Acta (Amst) 20 : 190. 1956

BONDY P K , JAMES D.F and FARRAR B W
Studies of the role of the liver in human carbohydrate metabolism
by the venous catheter technic. I Normal subjects under fasting condi-
tions and following the injection of glucose
J. Clin Invest. 28 : 238, 1949 b

BRIDGE E M
The action of insulin on glycogen reserves
Bull. Johns hopk. Hosp 62 : 408, 1938

BENARD H , CRUZ-HORN A , KASWIN A et SEEMAN A

A propos du mécanisme d'action de l'adrénaline sur la glycoqénolyse hépatique

C.R Soc Biol 1952 - 146 - 416

BERG B N and ZUCKER T F

Blood sugar recovery from insulin hypoglycemia after section of the splanchnic nerves

Amer J Physiol 1937-120-435

BERNARD Cl

Leçons sur le diabète et la glycoqénèse animale

PARIS 1877

BERNHARD K, FAVARGER M, RENOLD A und SPUHLER O

Beiträge zur Alloxan-Glucosurie

Helv. Chim. A 1947-30-1666

BERNHARD K. und WAGNER H

Ueber die Umwandlung von Glycerin in Glykogen bei normalen und Alloxan-diabetischen Ratten

Helv Chim. A 1952-35-330

BEST C H , CAMPBELL J and HAIST R E.

The effect of anterior pituitary extracts on the insulin content of the pancreas.

J. of Physiol 1939-97-200

BHATTACHARYA G

Protection against alloxan diabetes by mannose and fructose

Science, 1953-117-230

BIASOTTI A

Thyroïde et action diurétique de l'extrait anté-hypophysaire

C R Soc Biol. 1934-115-329

BIASOTTI A

Utilisation du glucose par les chiens sans hypophyse et sans pancréas

C R Soc Biol 1934-116-898

BIERRY H et RATHERY F

Introduction à la physiologie des sucres

J B. Baillière et fils - PARIS

BINET L , VERNE J et MESSIMY R.

Réactions endocrinéennes chez des chiens atteints de diabète pancréatique expérimental

C R. Soc Biol. 1934-116-812

BINKLEY F , CHRISTENSEN G.M and WU F C

Metabolism of glutathione V. an effect of insulin

J.B.C 1951 - 192 - 29

BINKLEY F., CHRISTENSEN G.M. and WU F C.

Metabolism of glutathione VI.

J.B.C. 1951 - 192 - 575

BISCHOFF F

Non depot delayed acting insulin

Amer J Physiol 1952-168-37

BISCHOFF F and LONG L.

The effect of adrenalin upon the free muscle sugar and total carbohydrate

J.B.C, 1932-95-743

BISCHOFF F. , SAHYUN M. and LONG M. L.
Guanidine structure and hypoglycemia
J B C 1929-81-325

BLATHERWICK N R and SAHYUN M.
The influence of epinephrine and insulin upon the distribution of glycogen
J. B. C 1928-81-123

BLOCH J
Ueber Beziehungen im intermediären Eiweiss und Kohlenhydratsto fwechsel
Zeits f d ges exp. Med. 1930 - LXXIV. 448-453

BLOMEACK M. B. , HOF LUND S , JORPES E KALLNER and MANSSON J
Glycogen formation without insulin
A physiol. Scand 1953-29-170

BLOOM W L and KNOWLTON G C.
Muscle pgycogen fractions during stimulation
Amer J. Physiol 1953-173-545

BLOOM W. L , LEWIS E T , SCHUMPERT M Z and SHEN T M
Glycogen fractions of liver and muscle
J B C 1951-188-631

BOBITT B G and DEUEL H J
The rate of glycogenolysis in the isolated livers of several species of
laboratory animals
Amer. J Physiol. 1940-131-521

BODO De R C , BARKER S B and BENAGLIA A E

Blood sugar regulation in animals after adrenal inactivation and liver denervation

Amer. J. Physiol. 1938-123-18

BODO De R.C. and BENAGLIA A E

Hyperglycemia produced by sympathin in emotional excitement

Amer. J. Physiol. 1938-121-738

BODO De R C and BLOCH H J

Impaired mobilization of liver glycogen in the absence of the anterior pituitary as a cause of insulin sensitivity

Amer. J. Physiol. 1941-133-217

BODO De R C BLOCH H J and GROSS I H

The role of the anterior pituitary in adrenalin hyperglycemia and liver glycogenolysis

Amer. J. Physiol. 1942-137-124

BODO De R.C. BLOCH H J and SLATER I

The role of the anterior pituitary in the maintenance of normal blood sugar levels and in the physiological mobilization of liver glycogen

Amer. J. Physiol. 1942-137-671

BODO De R C , COTUI F W , BENAGLIA A E and FRIEDMANN M M

Liver glycogen changes in fed and fasted animals before and after abdominal denervation

Amer. J. Physiol. 1934-109-12

BODO De R C , KURTZ M , ANCOWITZ A and KIANG S P

Anti-insulin and diabetogenic action of purified anterior growth hormone
Amer. J Physiol 1950-163-310

BODO De R C , KURTZ M , ANCOWITZ A and KIANG S P

Loss of insulin hypersensitivity and development of diabetes in hypophysectomized dogs produced by purified growth hormone

Proc Soc Exp Biol Med 1950-74-524

BODO De R C , KURTZ M , SINKOFF M W and KIANG S P

Effects of ACTH, cortison and adrenal cortical extract on carbohydrate metabolism of hypophysectomized dogs

Proc Soc Exp Biol Med 1952-80-345

BODO De R C and MARKS H P

The action of insulin on the perfused mammalian liver
J. of Physiol. 1928-65-48

BODO De R C and SINKOFF M W

The role of growth hormone in carbohydrate metabolism
Ann N Y. Ac. Sc 1953-57-23

BODO De R C , SINKOFF M W and KIANG S P

Comparison of insulin hypersensitivity of adrenalectomized and of hypophysectomized dogs

Proc Soc Exp Biol med 1952-80-350

BODO De R C , SINKOFF M W , Kiang S P and DEN H K

Prevention of growth hormone induced diabetes in hypophysectomized dogs by adrenocortical steroids.

Proc. Soc. Exp. Biol. med 1952-81-125

BODO De R C , SINKOFF M W , KURTZ M LANE N and Kiang S P

Significance of adrenocortical strophy in the carbohydrate metabolism of hypophysectomized dogs

Amer. J. Physiol 1953-173-11

BODO De R C , SWEET J.E. and BLOCH H J

The role of the anterior pituitary in adrenaline hyperglycemia and liver glycogenolysis

Amer. J. Physiol 1941-133-218

BODO De R C , STEELE R , ALTSZULER N , DUNN A , ARMSTRONG D T et BISHOP J S

Further studies on the mechanism of action of insulin

Metabolism 8 : 520 - 1959

BODO De R C , STEELE R , ALTSZULER N , DUNN A and BISHOP J S.

Effects of insulin on hepatic glucose metabolism and glucose utilization by tissues

Diabetes 12 : 16. 1963

BOLLMAN J L ; MANN F.C and WILHELMI C M

The origin of glucose liberated by epinephrine in depancreatized animals

J B C. 1931-98-83

BORNSTEIN A

Die Zersetzung von Eiweiss und Aminosäuren der Nahrung gemessen am Ammoniak des Blutes - Bioch. Zeits 1929, CCXII. 136-148

BORNSTEIN J., REID E and YOUNG F G

The hyperglycaemic action of blood from animals treated with growth hormone.

Nature. 1951-168-903

BOUCKAERT J P et DEDUVE Ch

L'action extra-hépatique de l'insuline

Assoc. Physiol. Langue Franç. 1947

BOWMAN R H

Effect of combined treatment with testosterone and growth hormone on muscle glycogen in hypophysectomized female rats

Amer. J. Physiol. 1953-172-157

BRAIER B

Echanges azotés et glycémie des chiens hypophysoprives à jeun

C R Soc Biol 1931-107-1195

BRAIER B

Influence de l'adrénaline sur le métabolisme azoté et la glycémie des chiens hypophysoprives

BRAIER B

Minimum protéique dans l'insuffisance hypophysaire

C R Soc Biol 1931-108-508

BRITTON S.W. and COREY E L

Pancreatic and cortico-adrenal involvement in carbohydrate regulation

Amer. J. Physiol. 1940-131-790

BRITTON S W and SILVETTE H

On the function of the adrenal-cortex General carbohydrate and circulatory theories

Amer J Physiol 1933-107-190

BRITTON S W and SILVETTE H

Observations on adrenalectomized dogs

Amer J Physiol 1937-119-277

BRITTON S W , SILVETTE H and KLINE R

Carbohydrates and electrolytes after adrenalectomy

Amer J Physiol 1938-122-446

BROH-KAHN R H , FOLDES P and MIRSKY J A

Effect of insulin on adenosintriphosphatase activity

Arch. of Biochem 1950-26-1460

BROWN E M , DOHAN F C , FREEDMAN L R , MOOR P D and LUKENS F D W

The effects of prolonged infusion of dog's pancreas with glucose

Endocr 1952-50-644

BUCHANAN J M , HASTINGS A B and NESBETT F B

The effect of the ionic environment on the synthesis of glycogen and total carbohydrate from pyruvate in liver slices

J B C 1949-180-447

BUGNARD L et SOULA C

Le stockage lacunaire du glucose

Presse méd 1938

BURCKARD E et KAYSER Ch

Régulation neurohormonale du métabolisme des glucides, lipides et protéides
PARIS, 1939

BUTTS J S and DUNN M S

The metabolism of glycine and alanine

J B C 1935 - 109- XIII

CAHILL G F . ASHMORE J . RENOLD A E et HASTINGS A B

Blood glucose and the liver

Amer J; Med. 26 : 264, 1959

CAHN T et HOUGET J

L'utilisation des glucides dans le diabète expérimental

C R Ac. Sc. 1936-203-130

CAHN T et HOUGET J

Etude du métabolisme dans le diabète expérimental

Ann de Physiol 1938-14-734

CAHN et HOUGET J

Les glucides -

PARIS 1939

CAMERON J S

The effect of insulin on carbohydrate metabolism in the mammalian liver :
a review

Guy 's Hosp. Rep 111 : 145. 1962

CAMPBELL J., DAVIDSON J.W.F., SNAIR W.D. and LEI H.P.

Diabetogenic effect of purified growth hormone

Endocr. 1950-46-273

CAMPBELL J., HANSLER H.R.Y., MUNROE J.S. and DAVIDSON J.W.F.

Effects of growth hormone in dogs.

Endocr. 1953-53-134

CATHCART E.P.

The influence of carbohydrates and fats on protein metabolism

J. of Physiol. 1910-39-311

CHABANIER H., BREHANT J. et DONOSO R.

Splanchnicectomy et diabète

Presse méd. 1938-38-753

CHAIKOFF I.L. and CHERNICK S.S.

Two blocks in carbohydrate utilisation in the liver of the diabetic rat

J.B.C. 1950-188-389

CHAIKOFF I.L. and FORKER I.L.

The antidiabetic action of insulin on nitrogen metabolism

Endocr. 1950-46-319

CHAIKOFF I.L., HOLTOM G.F. and REICHERT F.L.

The glycogen content of liver and muscle in the completely hypophysectomized dog.

Amer. J. Physiol. 1935-114-468

CHAIKOFF I L , REICHERT F L , READ L S and MATHES M E

The influence of epinephrine on the blood sugar, lactic acid and inorganic phosphorus of completely hypophysectomized dogs

Amer. J. Physiol. 1935-113-306

CHAMBERS W H.

Undernutrition and carbohydrate metabolism

Physiol. Rev. 1938-18-248

CHAMBERS W H and BARKER S B.

Carbohydrate metabolism

Ann. Rev. Biochem. 1940-9-253

CHAMBERS W H and CHANDLER I P

Effect of protein or fat diet on glucose oxydation

Amer. J. Physiol. 1938-123-34

CHAMBERS W H , SWEET J E. and CHANDLER J P

Carbohydrate metabolism in the hypophysectomized dog.

Amer. J. Physiol. 1935-113-26

CHAMBERS W.H., SWEET J.E. and CHANDLER J.P.

Carbohydrate metabolism in the hypophysectomized depancreatized dog.

Amer. J. Physiol. 1937-119-286

CHARI A. and WERTHEIMER E.

Effect of aceto-acetate on glycogen synthesis and glucose utilisation in the isolated rat diaphragm

Nature, 1953-171-44

CHARLTON C , MAHY, DIGEORGE A M , AUERBACH V H

Leucine induced hypoglycemia - II Studies concerning other amino acids
ans leucine metabolites

The Journal of Pediatrics - 1960-67-539

CHERNICK S S , CHAIKOFF J L and ABRAHAM S

Localization of initial block in glucose metabolism in diavetic liver
slices

J B.C 1951-193-793

CHEVILLARD L , HAMON F , and MAYER A

Masse du foie et intensité du métabolisme

Ann de Physiol. 1937-13-493

CHEVILLARD L , HAMON F et MAYER A

Masse du foie chez différentes espèces d'homéothermes
Son rapport avec la masse du corps

Ann de Physiol 1937-13-502

CHIDSEY J L and DYE J A

The increase in insulin secretion following injections of epinephrine and
its relation to the high liver values obtained

Amer J Physiol 1935-111-223

CHIKANO M:

Über den Eihfluss von Aminosäuren und ihren Abkömmlingen auf die Adrenalin-
hyperglykämie - Biochem Ztschr 1929-205-154

CHOCRAANE W A - PAYNE W.W . SIMPKISS M J , WOLFF L I

Familial hypoglycemia precipitated by amino acids

J Clin Inv. 35 - 411-422.1956

CHOH HAO LI, KALMAN C. and EVANS N M

The effects of hypophysectomy, adrenocorticotrophic hormone and adrenal cortical exact on the glucose uptake and glycogen synthesis by the isolated diaphragm
Arch of Biochem 1949-22-357

CHOH HAO LI, KALMAN C et EVANS N.M

The effect of adrenocorticotrophic and growth hormone on the glucose uptake and glycogen synthesis by the isolated diaphragm with and without insulin

Arch of Biochem 1949-23-512

COHEN J A

The effect of adrenaline on the utilisation of glucose

Bioch Biophys A 1949-3-231

COHEN J A

The influence of various hormones on the utilisation of glucose

Bioch Biophys A 1950-4-535

COHN C and KOLINSKY M

Effect of blood sugar levels and insulin lack on gluconeogenesis by the kidney of the dog

Amer J Physiol 1949-156-345

COLETTI C J

Epinephrine and the blood sugar level

Amer J Physiol 1937-119-1

COLLIP J B , THOMSON D L and TOBY G

The effect of adrenaline on muscle glycogen in adrenalectomized thyroidec-
tomized and hypophysectomized rats

J of Physiol 1936-88-191

CONARD V

Mesure de l'assimilation du glucose Bases théoriques et applications cliniques - Acta Medica Belgica 1955

COPE O and MARKS H P

Further experiments on the relation of the pituitary gland to the action of insulin and adrenaline

J. of Physiol. 1935-83-157

CORDIER D ; CORDIER G ; DUVEAU A et LEMARCHAND H

Troubles de la phosphorolyse hépatique du glycogène au cours du choc ischémique

C R Soc Biol 1951-145-1546

CORDIER D

L'absorption intestinale des glucides

Arch Biol Med 1956 2 225

COREY E L and BRITTON S W

Carbohydrate metabolism of hypophysectomized and hypophysoadrenalectomized rats

Amer J Physiol 1936-118-15

COREY E L and BRITTON S W

Glycogen levels in the isolated liver perfused with cortico- adrenal extract insulin and other preparations

Amer J Physiol 1940-131-783

CORI C F and CORI G T

The fate of sugar in the animal body IV

J B C 1927-72-597

CORI G T and CORI C F

The fate of sugar in the animal body V

J B C 1927-72-615

CORI C F and CORI G T

The fate of glucose in adrenalectomized rats

J B C 1927-74-50

CORI C F and CORI G T

The fate of sugar in the animal body

J B C 1927-74-473

CORI G T and CORI C F

The fate of sugar in the animal body

J B C 1927-73-555

CORI C F and CORI G T

The fate of sugar in the animal body VIII

J B C 1928-76-755

CORI C F and CORI G T

The mechanism of epinephrine action

J B C 1928-79-309

CORI C F and CORI G T

The mechanism of epinephrine action

J B C 1928-79-343

CORI C F and CORI G T

The mechanism of epinephrine action II

J B C 1928-79-321

CORI C F and CORI G T

The mechanism of epinephrine action

J B C 1929-84-683

CORI C F and CORI G T

The effect of epinephrine on arterial and venous blood sugar in man

J B C 1929-84-699

CORI C F and CORI G T

The influence of insulin and epinephrine on glycogen formation in the liver.

J B C 1929-85-275

CORI C F and CORI G T

The influence of epinephrine and insulin on hexosephosphate content of muscle

J B C 1932-94-581

CORI C F. and CORI G T

A comparison of total carbohydrate and glycogen content of mammalian muscle

J B C 1933-100-323

CORI G T and CORI C F

The activation effect of glycogen on the enzymatic synthesis of glycogen from glucose-1-phosphate

J B C 1939-131-397

CORI G T, CORI C F and BUCHWALD K W

The mechanism of epinephrine action V

J B C 1930-86-375

CORI G T , CORI C F and SCHMIDT G

The role of glucose-1-phosphate in the formation of blood sugar and synthesis of glycogen in the liver

J B C 1939-129-629

CORI C F , FISHER R E and CORI G T

The effect of epinephrine on arterial and venous plasma sugar and blood flow in dogs and cats

Amer J Physiol 1935-114-53

CO RKILL B

The influence of insulin on the distribution of glycogen in normal animals.

B J 1930-24-779

COTES P M , REID E and YOUNG F G

Diabetogenic action of pure anterior pituitary growth hormone

Nature. 1949-164-209

CRANDALL L H and CHERRY J S

The effects of insulin and glycine on hepatic glucose output in normal hypophysectomized, adrenal-denervated and adrenalectomized dogs

Amer J Physiol 1939-125-658

CREASEY N H and GRAY C H

Enzymes concerned in the synthesis of glycogen from glucose in the brown adipose tissue

B J 1951-50-74

CRISTOL P., HEDON L., LOUBATIERES A et MONNIER P

L'insuline augmente la teneur en glycogène et diminue la teneur en lipides du foie chez le chien dépancréaté

C R Soc Biol 1938-127-581

CRISTOL P., HEDON L., LOUBATIERES A et MONNIER P

Comparaison des changements provoqués par l'insuline dans la teneur du foie en glycogène et en lipides avec ceux que détermine l'administration de grandes quantités de glucose en l'absence d'insuline

Annal. Physiol 1939-15

CRUICKSHANK E W H and Mc CLURE G S

On the question of the utilization of amino acids and fat by the mammalian heart

J. of Physiol. 1935-86-1

CUTHBERTSON D P and MUNRO H N

The relationship of carbohydrate metabolism to protein metabolism

B J 1939-33-128

D'ADAMO A F Jr and HAFT D E

An alternate pathway of k etoglutarate catabolism in the isolated perfused rat liver . I Studies with DL glutamate 2 and 5 5 ¹⁴ C

The Journ of Biol. Chem 1965 240 2 613

DAWSON R M C

Studies on the glutamine and glutamic acid content of the rat brain during insulin hypoglycemia

B J 1950-47-384

DEDUVE C. , BERTUET J, HERS H G et DUPRET L

Le système hexosephosphatasique I

Bull Soc Chim Biol 1949-31-1242

DEDUVE C. et VUYLSTEKE C A

Nouvelles recherches concernant le glucagon

J. de Physiol. 1953-45-107

DEDUVE C

Glucose, insuline et diabète

Goemare ed Bruxelles. Masson et Co. Paris 1945

DEDUVE C, DE NAYER P P , VAN OOSTVELDT M et BOUCKAERT J P

The action of insulin II. The hepatectomized and eviscerated animal

Arch Int Pharmacodyn 70 : 78, 1945

DEGREMONT A

Thèse Doctorat Méd PARIS 1962

DELAUNAY H

Sur l'azote restant du sang avant et pendant l'absorption d'un mélange d'acides aminés introduits dans l'intestin -

C R. Soc Biol 1913 LXXIV - 767 - 770

DENAYER P P.

L'équilibre insuline-adrérenaline

C.R. Soc Biol. 1932-111-1049

DENAYER P., LACQUET A et BOUCKAERT J P

Effet de l'injection d'insuline sur le métabolisme des acides aminés

C R Soc Biol 1934-115-437

DENAYER P. J. , OOSTREELDT M. V. , DEDUVE C. et BOUCKAERT J. P.

Disparition du glucose sous l'influence de l'insuline

Annal. Physiol. 1939-15-828

DIGEORGE A. M. , AUERBACH V. H. , MAHY C. C. -

Elevated serum insulin, associated with leucine induced hypoglycemia

Am J. Dis. Child. 1960 100, 543

The blood glucose depressant action of leucine in normal individuals
Cli Res 1960-8-374

Leucine induced hypoglycemia -

The J. of pediatrie 1960-57-539

DOHAN F. C. and LUKENS F. D. W.

Persistent diabetes following the injection of anterior pituitary extracts

Amer. J. Physiol. 1938-125-188

DORCHE J. , MATHIAN P. , AVANTURIER G.

Sucres réducteurs, méthode générale de dosage - Lyon-Pharm 1951 - 5 - 130

DOTSPEICH W. D.

Relations between insulin and pituitary hormones in amino acid metabolism

J. Biol. Chem. 185 - (1950) - 221

DOTTI L. B. and HRUBETZ M. C.

The true blood sugar level in insulin shock and convulsions

J.B.C. 1935-113-141

DOWLER O. B. and MOTTRAM W. H.

The distribution of blood, glycogen and fat in the lobes of the liver

J. of Physiol. 1918-52-166

ORABKIN D L and RAYDIN J J.

The mechanism of convulsions in insulin hypoglycemia

Amer J Physiol 1936-118-174

DRURY D R

Sugar utilization in eviscerated rabbits

Amer J Physiol 1935-111-289

DRURY D R.

The role of insulin in carbohydrate metabolism

Amer J Physiol 1940-131-536

DRURY A

The effect of epinephrine and insulin on the plasma potassium level.

Endocr 1951-49-663

DRURY D R and WICK A N.

Insulin and the volume of distribution of glucose

Amer J Physiol 1951-166-159

DRURY D R., WICK A N., BANCROFT R W and MACKAY E M

Glucose utilization by the extra-hepatic tissues

Amer J Physiol 1951-164-207

D'SILVA J L

The action of adrenaline on serum potassium

J. of Physiol. 1934-82-393

D'SILVA J L

The action of adrenaline on serum potassium

J. of Physiol. 1936-86-219

D'SILVA J L

Action of adrenaline on the perfused liver

J. of Physiol. 1936-87-181

D'SILVA J L

Action of adrenaline on serum potassium

J. of Physiol 1937-90-303

DUBREUIL R and TIMIRAS P S

Effect of corisone on free amino acids in the serum and organs of the rabbit

Amer J Physiol. 1953-174-20

DUNER H

Influence of the blood glucose level on the secretion of adrenalin and noradrenaline from the suprarenal medulla

Nature, 1953-171-481

DUNN D F , FREIDMANN B , MASS A R REICHARD G A et WEINHOUSE S

Effects of insulin on blood glucose entry and removal rates in normal dogs

J Biol. Chem. 225 : 225, 1957

DURY A

Effect of intravenous glucose on tissue water and ionic content and moderation of potassium plethora with epinephrine and insulin pretreatment

Amer J Physiol 1952-171-630

EMBDEN G et SALOMON H

Fütterungsversuche am pankreaslosen Hunde.

Hofmeisters. Beitr. z. chem. Physiol U Pathol 1905. VI, 63-67

ESPOSITO G , FAELLI A , CAPRANO V

Influence of the transport of amino acids on glucose and sodium transport across the small intestine of the albino rat incubated in vitro

Experientia. Suisse 1964, 20, 3, 122-4

EVANS G

The effects of insulin on cardiac and liver glycogen

Amer J Physiol 1941-134-798

FAJANS S and ALL

Studies on the mechanism of leucine hypoglycemia

J Lab & Clin Med. November 1960-56 810-811

FAJANS SS KNOFF RF FLOYD JC CONN JW

Journal Lab Med 60 873 1962

~~FAJANS~~ SS KNOFF RF FLOYD JC Jr POWER L CONN JW

Journal clinical investigation 42 216 1963

FERNANDEZ R , FOGLIA V G , LELOIR L E et NOVELLI A

Cortico-surrénale et formation de glycogène musculaire aux dépens du glucose

C R. Soc. Biol 1934-115-334

FIESSINGER N BENARD H HERBAIN M DERMER L et BAREILLER G

Influence de l'insuline sur la glycémie au cours de la perfusion du foie

C.R Soc Biol (Paris) 124 : 952. 1937

FISHER R E RUSSEL J A and CORI C F

Glycogen disappearance and carbohydrate oxidation in hypophysectomized rats

J B.C 1936-115-627

FLANAGAN G C , SCHWARTZ T B RYAN W.G

Journal Clin Endocrino 21 401 1961

FOGLIA V G et FERNANDEZ R

Rôle du pancréas dans la formation de glycogène musculaire aux dépens du glucose.

C R Soc Biol 1934-115-330

FOGLIA V G et FERNANDEZ R

Action directe du glucose sur la sécrétion de l'insuline par le pancréas

C.R. Soc. Biol. 1936-121-355

FOLIN O. et BERGLUND H.

The retention and distribution of amino acids with special reference to the urea formation.

Journ. of Biol. Chem. 1922, LI, 395-418

FRANCKSON J.R.M., CONARD V. et OOMS H.A.

Modifications des glycémies systémique, splanchnique et du débit glucosé du foie sous l'influence du glucose et de l'insuline.

Arch. int. Pharmacodyn. 136 : 26, 1962

FRANCKSON J.R.M., OOMS H.A., BELLENS R., ARNOULD Y., et CONARD V.

Action d'une perfusion intraportale d'insuline sur la glycémie artérielle et le débit glucosé hépatique du chien.

Zrch. int. Pharmacodyn. 142 : 293 , 1963

FRIEDMANN T.E., et HAUGEN G.E.

Pyruvic acid : II. The determination of keto-acids in blood and urine

J. Biol. Chem. 147 : 415, 1943

FREDERICKSON D.S. GORDON R.S. Jr

Transport of fatty acids.

Physiol. Rev. 1958 38 385

FROMAGEOT CL. et SCHNEK G.

Le spectre ultraviolet du lysozyme ; avec des considérations sur le spectre ultraviolet de divers acides aminés et de quelques uns de leurs dérivés.

Biochemica et Biophysica acta - 1950 vol. 6 p. 113

FUHRMAN F.A.

Glycogen, glucose tolerance and tissue metabolism in potassium déficient rats.

Amer. J. Physiol. 1951-167-314

GAUNT R., RIMINGTON J.W. and SCHWEIZER M.

Some effects of intraperitoneal glucose injection and excess water in normal adrenalectomized and hypophysectomized rats.

Amer. J. Physiol. 1937-120-532

GAYET R. et GUILLAUME M.

La régulation de la sécrétion interne pancréatique par un processus humoral, démontrée par des transplantations de pancréas.
Expérience sur les animaux normaux.

C.R. Soc. Biol. 1927-97-1613

GAYET R. et GUILLAUME M.

La régulation de la glycémie des chiens diabétiques par des quantités variables de tissu pancréatique transplanté.

C.R. Soc. Biol. 1928-98-676

GEELMUYDEN A.C.

Ueber einige Fragen und Aufgaben der Diabetesforschung nebst Richtlinien einer stoffwechselphysiologischen Theorie des Diabetes mellitus.

Erg. Physiol. 1930-30- I

GEILING E.M.K. and EDDY C.A.

The hyperglycémie effect of vasopressin, oxytocin and pituitrin.

Proc. Soc. exj. Biol. (N.Y.) 26 : 146, 1928

GILL P.M. and LEHMANN H.

Some factors influencing the formation of Robison Ester from glycogen and inorganic phosphate in muscle extract.

B.J. 1939-33-1151

GOLDBLATT M.W.

Insulin and gluconeogenesis.

B.J. 1929-23-243

GOLDSTEIN U.P., SMITH B.W., EPSTEIN J.H. and ROE J.B.

Effect of the oral administration of glucose upon the concentration of serum amylase in normal adult human subjects.

Amer. J. Physiol. 1949-159-29

GORDON E.R.

Glucose consumption by the perfused isolated rat liver.

Canad. J. Biochem. 41 : 1611, 1963

GREELEY P.O.

The basal insulin requirement of depancreatized dogs.

Amer. J. Physiol. 1937-120-345

GREELEY P.O.

The duration of insulin action.

Amer. J. Physiol. 1939-129-17

GREVENSTUK A. und LAQUEUR E.

Insulin

Erg. Physiol. 1925-23-1

GROLLMAN A.

The relation of the adrenal cortex to carbohydrate metabolism.

Amer J. Physiol. 1938-122-460

GYORGY P. et ZUNZ E.

A contribution to the study of the aminoacid content of the blood.

Journ. of Biol. Chem. 1915 XXI, 511-537

HANDLER P. and GEORGIADIS R.S.

Influence of previous dietary proteins and of ACTH on blood glucose concentration of fasting rats.

Amer. J. Physiol. 1951-164-131

HARRIS R.E. and INGLE D.J.

The influence of destruction of the adrenal medulla on emotional hyperglycemia in rat.

Amer. J. Physiol? 1937-120-420

HEALEY J.E.

A technic for isolation and perfusion of the intact canine liver.

Amer. J. Gastroent. 35 : 9 1961

HEDON E.

Existe-t-il dans le sang diabétique une substance à action hyperglycémisante ?

C.R. Soc. Biol. 1928-98-564

HEDON E. et HEDON L.

Pancreas. Sécrétion interne.

Traité Physiol. norm. et path. 4-19, PARIS 1928

HEDON L.

Les échanges gazeux et la dépense minima du chien normal.

Arch. intern. Physiol. 1923-21-45

HIMWICH H.E., CHAMBERS W.H., KOSKOFF Y.D. and NAHUM L/H

Studies in carbohydrate metabolism II

J.B.C. 1931-90-417

HIMWICH H.E., FAZEKAS J.F. and MARTIN S.I.

The effect of bilateral ligation of the lumbo-adrenal veins on the course of pancreas diabetes.

Amer. J. Physiol. 1928-123-725

HINES H.M. and KNOWLTON G.C.

The role of the nervous system in the regulation of the glycogen metabolism of skeletal muscle.

Amer. J. Physiol. 1935-111-243

HOUSSAY B.A. et BENEDETTO E.D.

Rôle de l'hypophyse dans les hyperglycémies adrénaliniques

C.R. Soc. Biol. 1932-111-472

HOUSSAY B.A. et BIASOTTI A.

Le diabète pancréatique des chiens hypophysectomisés.

C.R. Soc. Biol. 1930-105-121

HOUSSAY B.A. et BIASOTTI A.

Les troubles diabétiques chez les chiens privés d'hypophyse et de pancréas.

C.R. Biol. 1930-105-124

HOUSSAY B.A. et BIASOTTI A.

Sur la substance hypophysaire augmentant le diabète pancréatique.

C.R. Soc. Biol. 1931-107-733

HOUSSAY B.A., BIASOTTI A., BENEDETTO E.D. et RIETTI C.T.

Action diabétogène des extraits antéro-hypophysaires chez le chien.

C.R. Soc. Biol. 1932-112-494

HOUSSAY B.A., BIASOTTI A. et DAMBROSI R.G.

Glycogène et hypophyse.

C.R. Soc. Biol. 1937-125-542

HOUSSAY B.A., BIASOTTI A. et RIETTI C.T.

Action diabétogène de l'extrait anté-hypophysaire

C.R. Soc. Biol. 1932-111-479

HOUSSAY B.A. et FOGLIA V.G.

Diabète antéro-hypophysaire et fonction endocrine pancréatique

C.R. Soc. Biol. 1936-123-824

HOUSSAY B.A. et FOGLIA V.G.

Fonction endocrine du pancréas dans le diabète phlorizinique.

C.R. Soc. Biol. 1938-127-691

HOUSSAY B.A., LEWIS J.T. et FOGLIA V.G.

Action de la greffe pancréatique sur les variations de la glycémie produite par l'injection de glucose.

C.R. Soc. 1929-100-142

HOUSSAY B.A., LEWIS J.T. et FOGLIA V.G.

La fonction endocrine du pancréas normal ou énervé pendant l'hypoglycémie insulinique.

C.R. Soc. Biol. 1929-101-239

HOUSSAY B.A., LEWIS J.T. et FOGLIA H.G.

Effet des injections continues d'insuline chez le chien dépancréaté.

C.R. Soc. Biol. 1929-101-241

HOUSSAY B.A., MARENZI A.D. et GERSCHMAN R.

Potassium sanguin et mécanisme sympathico-adréralino-hépatique.

C.R. Soc. Biol. 1937-124-383

HOUSSAY B.A. and RODRIGUEZ R.R.

Diabetogenic action of different preparations of growth hormone.

Endocr. 1953-53-114

ISAAC S. und SIEGEL R.

Intermediärer Kohlehydratstoffwechsel.

Hdbch. Physiol. 1928-V-469

HEDON L.

Le quotient respiratoire et le métabolisme de base dans le diabète pancréatique expérimental.

Arch. Intern. Physiol. 1926-26-329

HEDON L. et LOUBATIERES A.

Augmentation de la teneur en glycogène du foie chez le chien dépancréaté et chez le chien normal sous l'influence de l'insuline.

Ann. de Physiol. 1938-14-548

HEDON L. et LOUBATIERES A.

L'influence de la sécrétion interne du pancréas sur la fonction glyco-génique du foie.

Association des Physiologistes - TOULOUSE 1947

HENNEMAN D.H. and SHOEMAKER W.C.

Effect of glucagon and epinephrine on regional metabolism of glucose, pyruvate, lactate and citrate in normal conscious dogs.

Endocrinology 68 : 889, 1961

HERNANDEZ T. and COULSON R.A.

The effect of insulin on amino acid metabolism.

Biochem. J. 78, 1961, 596

HESS W.C.

The rate of absorption and the formation of liver glycogen by methionine, cystine and cysteine.

J.B.C. 1949-181-23

HIMSWORTH H.P. and NAIR SCOTT D.B. Mc

The action of adrenalin in accelerating the removal of the blood sugar by the peripheral tissues.

J. of Physiol. 1938-93-159

HIMWICH H.E., CHAMBERS W.H. KOSKOFF Y.D. and NAHUM L.H.

Studies in carbohydrate metabolism II

J.B.C. 1930-90-417

HUSTON C.J.W., ADAMS L.C., FIELD R.A. and DERMOTT W.V. Jr

Effect of insulin on glucose uptake by the isolated, perfused, canine liver.

Lancet i : 357, 1962

ISSEKUTZ B.V.

Beiträge zur Wirkung des Insulins II

B.Z. 1927-183-283

IVY J.H., SVEE M. and FREEMAN S.

Free plasma levels and urinary excretion of eighteen amino acids in normal and diabetic dogs.

Amer J. Physiol. 1951-167-182

JACOBS H.R. and COLWELL A.R.

Lesions in the pancreas and in the anterior hypophysis with fatal acidosis following prolonged intravenous administration of glucose in dogs.

Amer. J. Physiol. 1936-116-194

JANETT R.J., BUTTERFIELD W.J.H.

Leucine induced hypoglycemia and oral hypoglycaemia drugs.

Bul. Med. J. 1964 5387 865-8

KANAI I.

Über den Einfluss von Aminosäuren auf den blutzucker

Biochem. Etschr. 1932-248-383

KANAI I.

Ueber den Einfluss von Aminosäuren auf den Blutzucker

Bioch. Zeits. 1932, CCXVIII, 383-388

KEPINOV L.

Rôle de l'hypophyse dans l'action hyperglycémiant du sang de chien diabétique.

C.R. Soc. Biol. 1934-116-145

KEPINOV L.

Recherche sur les relations fonctionnelles entre le pancréas et l'hypophyse.

C.R. Soc. Biol. 1934-116-833

KEPINOV L.

Influence de l'hypophysectomie sur les troubles diabétiques chez le chien dépancréaté.

C.R. Soc. Biol. 1934-116-940

KEPINOV L.

L'adrénalino-sécrétion chez les chiens hypophysectomisés.

C.R. Soc. Biol. 1936-132-351

KEPINOV L.

L'hypophyse et ses relations fonctionnelles avec le pancréas et les surrénales dans la régulation de la glycémie et dans le diabète pancréatique expérimental.

Presse méd. 1936-81

KEPINOV L.

Synergie de l'adrénaline et de l'hormone hypophysaire.

C.R. Ac. Sc. 1937-204-808

KEPINOV L.

Synergie de l'adrénaline et de l'hormone hypophysaire.

C.R. Ac. Sc. 1937-204-1218

KEPINOV L.

Sur l'action glycogénolytique de la substance hyperglycémiant
accompagnant l'insuline non purifiée et sur le mécanisme de cette
action.

C.R. Soc. Biol. 1938-127-851

KEPINOV L.

Nouvelles recherches sur l'action antiglycogénolytique de l'insuline.

C.R. Soc. Biol. 1938-128-331

KEPINOV L.

Mécanisme de l'action antiglycogénolytique de l'insuline et propriété
glycogénotrope d'une hormone antéhypophysaire.

C.R. Soc. Biol. 1939-130-1228

KEPINOV L.

La cause immédiate de l'inefficacité de l'adrénaline en l'absence
de l'hormone glycogénotrope du lobe antérieur de l'hypophyse.

C.R. Soc. Biol. 1939-131-451

KEPINOV L.

Contribution à l'étude de l'action de l'adrénaline sur la fonction glyco-
génolytique du foie des mammifères.

Arch. Intern. Physiol. 1949-56-346

KEPINOV L.

Effet glycogénolytique de l'adrénaline dans le foie perfusé des rats
traités par alloxane ou dépancréatés.

J. de Physiol. 1950-42-618

KEPINOV L.

L'importance du foie dans l'origine de l'hypoglycémie alloxanique.

J. de Physiol. 1951-43-97

KEPINOV L. et GUILLAUME M.

Action frénatrice exercée par l'hypophyse sur la fonction endocrine du pancréas.

C.R. Soc. Biol. 1934-115-1564

KEPINOV L. et GUILLAUMIE M.

Sur l'existence possible de filets insulino-sécrétoires dans le nerf vague. Expériences sur le chien hypophysectomisé.

C.R. Soc. Biol. 1935-119-149

KEPINOV L. et LEDERT-PETIT-DUTAILLIS S.

Rapide disparition du milieu sanguin de l'insuline injectée par voie veineuse. Rôle important du foie dans le mécanisme de ce phénomène.

C.R. Soc. Biol. 1927-97-25

KEPINOV L. et PETIT-DUTAILLIS S.

Le glucose excitant physiologique de la sécrétion interne du pancréas.

C.R. Soc. Biol. 1927-97-1597

KEPINOV L. et PETIT DUTAILLIS S.

Action hyperglycémiant du sang de chaine dépancréaté.

C.R. Soc. Biol. 1928-98-425

KEPINOV L. et PETIT-DUTAILLIS S.

Variations de la glycémie chez les chiens dépancréatés porteurs d'une greffe pancréatique après l'opération et à la suite d'injection de glucose.

C.R. Soc. Biol. 1928-98-1193

KEPINOV L. et PETIT-DUTAILLIS S.

Sur l'action hyperglycémiant du sang de chien. Les effets de la transfusion du sang diabétique et du sang normal chez les animaux porteurs d'une greffe pancréatique.

C.R. Soc. Biol. 1928-99-481

KEPINOV L. et PETIT-DUTAILLIS S.

Essai d'extraction des substances hyperglycémiantes du sang diabétique.
C.R. Soc. Biol. 1928-99-484

KEPINOV L. et PETIT-DUTAILLIS S.

Etudes physiologiques sur l'insuline I.

Arch. Intern. Physiol. 1929-31-310

KEPINOV L. et PETIT-DUTAILLIS S.

Le pouvoir hyperglycémiant du sang de chien dépancréaté n'est pas modifié par une injection préalable d'insuline.

C.R. Soc. Biol. 1930-103-1190

KERPPOLA W.

Inhibition of phosphorylase with cortisone and its activation with adrenaline in the rabbit.

Endocr. 1952-51-192

KESTENS P.J., HAXHE J.J., LAMBOTTE L. et LAMBOTTE C.

Métabolisme hydrocarboné du foie isolé et perfusé chez le chien.

Rev. int. Hépat. 12 : 601. 1962 a.

KESTENS P.J.

La perfusion du foie isolé ; son application à l'étude de quelques problèmes de biologie.

1964. Librairie LAMOINE - PARIS VI

KEYS A.

The effect in man and dogs of massive doses of insulin on the composition of the blood serum.

Amer. J. Physiol. 1938-123-608

KIECH V.C. and LUCK J.M.

The effect of insulin on protein metabolism.

J.B.C. 1928-78-257

KIPNIS D.M. et STEIN M.F.

Insulin antagonism : Fundamental considerations.

Camm. endocrino : the acthiologu of diabets nullitus.

Ciba fund 1964-15-156

KORNACKER M.S. LOWESTEIN J.M.

Biochem. J.G.B. 1965-95-n° 3 - 832

KRAHL M.E.

Incorporation of C ¹⁴ amino acids into glutathione and protein fractions of normal an diabetic rat tissues.

J.B.C. 1953-200-99

KREBS Hans

Gluconéogenesis - The Croonian lecture 1964 - Proc.

Royal Soc. B. Vol. 159 - 564

KRUHFFER P. and MUNTZ J.A.

The carbohydrate metabolism of the isolated perfused cat liver as studied by labelled glucose and fructose.

Acta Physiol. scand. 30 : 258, 1954

KURTZ M., BODO R.C. De, KIANG S.P. and ANCOWITZ A.

Hypoglycemia produced by purified anterior growth hormone and its relationship to the pancreas.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951-76-21

LABARRE J.

Hyperinsulinémie consécutive à l'injection d'extrait hypophysaire postérieure.

C.R. Soc. Biol. 1927-97-1416

LABARRE J. et HOUSSA P.

Diabète et insulinosécrétion .

Ann. de Physiol. et Physico-chim. 1932 VIII 340-344

LABARRE J.

Les mécanismes régulateurs de la glycémie.

J. de Physiol? 1948-40-149

LABARRE J. et LEDRUT J.

Extraits duodénaux et glycémie. Maintien en vie de chiens totalement dépancréatés avec des extraits duodénaux.

C.R. Soc. Biol. 1934-115-1233

LABARRE J.

Contributions à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas - XIII. La fonction pancréatique endocrine au cours de l'hyperaminoacidémie expérimentale.

Arch. int. Physiol. 1934-Vol. XXXVIII Fasc. I

LABBE M.

Etudes sur le régime alimentaire des diabétiques.

Arch. Mal. APP. dig. 1931, XXI, 1017-1044

LACQUET A., DENAYER P. et BOUCKAERT J.P.

Effet de la pancréatectomie sur le métabolisme des acides aminés.

C.R. Soc. Biol. 1934-115-434

LACQUET A., DENAYER P. et BOUCKAERT J.P.

Rôle du pancréas dans le métabolisme des acides aminés.

C.R. Soc. Biol. 1934-115-437

LACY PE

American J. Med. 31 851 1961

Mac LEAN P.

Biochem. Biophys. Acta (Amst) 1962 - 57 - 620

LEE M. and RICHTER D.

Adrenaline hyperglycaemia.

B.J. 1940-34 551

LI C.H. , KALMAN C. and EVANS H.M.

The effect of hypophysectomy, adreno-corticotrophic hormone and adrenal cortical extract on the glucose uptake and glycogen synthesis by the isolated diaphragm with and without insulin.

Arch. Biochem. 1949-22-357

LI C.H., SIMPSON M.E. and EVANS H.M.

The influence of growth and adrenocorticotrophic hormones on the fat content of the liver.

Arch. Biochem. 1949-23-51

LOTSPEICH W.D.

The role of insulin in the metabolism of amino acids.

J.B.C. 1949-179-175

LOTSPEICH W.D.

Relations between insulin and pituitary hormones in amino acid metabolism

J.B.C. 1950-185-221

LOUBATIERES A.

Insuline et fonction glycogénique du foie.

Thèse de MONTPELLIER 1938

LOURAU M.

Mode d'action de l'insuline sur l'absorption intestinale du glucose.

C.R. Ac. Sc. 1953-236-1376

LUSK G.

The influence of the ingestion of amino acids upon metabolism
Journ. of Biol. Chem. 1913 XIII 155-207

MAC LEOD J.J.R

The control of carbohydrate metabolism.
The Lancet, 1932-1079

MAHONEY W.

Hypoglycemia hypophysiopriva
Amer. J. Physiol. 1934-109-475

MARENZI A.D. et GERSCHMAN R.

Adrénaline et potassium sanguin.
C.R. Soc. Biol. 1937-124-382

MARKS H.P.

The influence of the pituitary gland (anterior) on the peripheral
action of insulin.
J. of Physiol. 1936-87-15

MARTENS R.

Considérations sur le dosage séparé des acides aminés et des polypeptides
dans les produits de digestion des protéines.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1927, IX, 454-482

MARX W., HEERRING V.V. and EVANS H.M.

Hypoglycemic effects of growth hormone in fasting hypophysectomized
rats.
Amer. J. Physiol. 1944-141-88

MASORO E.I., CHAIKOFF I.L. CHERNICK S.S. and FELTS I.M.

Previous nutritional state and luco^se conversion to fatty acids in liver slices.

J.B.C. 1950-185-845.

MIHORAT A.T. and CHAMBERS V.H.

The effect of insulin on protein metabolism.

J.B.C. 1928 - 77 - 595

MILMAN A.E., DEMOOR P. and LUKENS F.D.W.

Relation of purified pituitary growth hormone and insulin in regulation of nitrogen balance.

Amer. J. Physiol. 1951-166-354

MILMAN A.E. and RUSSEL J.A.

Some effects of purified growth hormone on carbohydrate metabolism in the rat.

Endocr. 1950-47-114

MILLER L.L.

Some direct actions of insulin, glucagon and hydrocortisone on the isolated perfused rat liver.

Recent Prog. Hormone Res. 17 : 539, 1961

MILLER L.L. W.T. and HART D.E.

Interrelations in aminoacids and carbohydrate metabolism. Studies on the nitrogen sparing action of carbohydrate with the isolated perfused rat liver.

Fed. Proc. 14 : 707 1955

MIRSKY J.A.

The influence of insulin on the protein metabolism of nephrectomized dogs.

Amer. J. Physiol. 1938-124-569

MIRSKY J.A., HEIMAN J.D. and SWADESH S.

The nitrogen sparing action of glucose in normal, phlorhizined and depancreatized dogs.

Amer. J. Physiol. 1937-120-681

MIRSKY A., ROSENBAUM J., STEIN L. and WERTHEIMER E.

On the behaviour of glycogen after diets rich in protein and in carbohydrates.

J. of Physiol. 1938-90-48

MUNICH R. and EISEMAN B.

Effect of insulin on glucose metabolism of the isolated perfused liver.

Surg. Forum 14 : 85 - 1963

MUNRO H.N.

Carbohydrate and fat as factors in protein utilization and metabolism.

Physiol. Rev. 1951-31-449

MUNRO H.N. and THOMSON W.S.T.

Influence of glucose on amino acid metabolism.

Metabolism 1953 - 2 - 354

NEUWIRTH J.

The distribution of glucose in blood.

Amer. J. Physiol. 1936-117-335

NEUBERG C. et LANGSTEIN L.

Ein fall von Desamidierung im Tierkörper zugleich ein Beitrag zur Frage nach der Herkunft des Glycogens - Arch.

NEWHEY H. SMYTH D.H.

Effects of sugars on intestinal transfert of amino acids

Nature, G.B. 1964, 202, 4930 400-1

NORD O.

Importance du glyco-colle et de la peptone sur l'action de l'adrénaline et de l'insuline sur la glycémie du lapin.

C.R. Soc. Biol. 1925 X C III 1185-1188

NORD FOLKE

Etude sur l'influence de quelques dérivés de l'albumine sur la régulation du sucre dans le sang - Acta Medica Scandinavica

Vol. LXV 1926-7 1-263 287 1-115

OLADA S., KURAMOCHI K., TSUKAHARA T. et COINQUE T.

Pancreatic function V. The secretory mechanism of digestive Juices.

Arch. int. med. 1930 XLV 783-813

OLMSTEDT J.M.D.

Distribution of glucose in blood

Amer. J. Physiol. 1934-111-551

PAGET M. et PIERRARD G

Sur la teneur en cholestérol du sérum et du plasma sanguin.

C.R. Soc. Biol. 1937-126-1204

PAL R.K. and PRASAD S.

Action of insulin on the heart and blood-pressure

J. of Physiol. 1934-82-154

PARKINS W.M., HAYS H.W. and SWINGLE WW

A study of the blood sugar of the adrenalectomized dog.

Amer. J. Physiol. 1936-117-13

PARNAS J.K. et BARANOWSKI T.

Sur les phosphorylations initiales du glycogène.

C.R. Soc. Biol. 1935-120-307

PARNAS J.K. et OSTERN P.

Le mécanisme de la glycogénolyse.

Bull. Soc. Chim. Biol. 1936-18-1471

PASCHKIS K.E.

Influence of anterior pituitary extracts on protein and carbohydrate metabolism.

Amer. J. Physiol. 1942-136-128

PASQUINELLI F. and CALZOLARI G.

Action of insulin on blood amino nitrogen.

Enzymol. 1953-16-125

PEREZ N., CLARK TURRI L, RABAJILLE E. and NIEMEYER H.

Regulation of rat liver enzymes by natural components of the diet.

The Journal Of Biological Chemistry - Vol. 239 n° 8 August 1964

PETREN K.

Diabete studier

COPENHAGUE 1923

POLLAK L.

Ueber den Einfluss von Aminosäuren und Fettsäuren auf die Blutzuckerregulation.

Bioch. Zeits 1932, CXXVII, 120-136

RANDLE P.J.

Ciba Foundation coll. endocrino 1957 II 115 Churchill LONDON

RANDLE P.J., GARLAND P.B., HALES C.N. and NEWSHOLME E.A.

Glucose Fatty acid cycle in diabetes

Ciba Foundation - Coll. endocrino 1964 - Vol. 15 Churchill LONDON

AZIO E., MALAISSE N. ARNOULD Y, FANCON JRM, et CONARD V.

relations entre l'activité insulinaire du sérum et la vitesse d'utilisation
du glucose induite par diverses surcharges glucosées chez le chien normal.
Arch. Int. de Pharmacodyn. 1965 N° 1

ATHERY F., GIBERT S. et LAURENT Y

insuline et glycogène

Annal. Physiol. 1932-8-492

ATHERY F., KOURILSKY R. et GIBERT S.

hyperglycémie insulinaire immédiate et variation du glycogène hépatique.

C.R. Soc. Biol. 1930-103-1235

ATHERY F., KOURILSKY R., GIBERT S. et LAURENT Y.

insuline et glycogène II

Annal. Physiol. 1930-6-73

DEID CH.

glucose sugar utilization of hypophysectomized depancreatized cats.

Annal. of Physiol. 1937-89-32

DEHR D. et MCNOD H.

glycogène hépatique - Ac. lactique hépatique et musculaire chez le rat au
travail -

Annal. Physiol. (sous presse)

DUZAUD J.J. et SOULA C.

la courbe de la glycémie post-prandiale.

Bull. Acad. Nat. Médec. 1934

SALOMON A.K. 1960

Compartemental methods of kinetic analysis in Comar et Browner - Mineral metabolism -Academic Press.

SAUNDERS S.J., ISSELBACHER K.J.

Inhibition of intestinal aminoacid transport by sugars.

Nature 205, 4972, 700-701 186/P

SCHENK E.G.

Ueber die Beeinflussbarkeit der Blutzuckerregulation durch Eiweissstoffe, Aminosäuren und deren derivate.

Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1932 CL XVII = . 201-215

SCHLOSSMANN H. -

Ueber das Verhalten injizierter Aminosäuren im Blute.

Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926 CXVII 132-146

SEARLE G.L. and CHAIKOFF I.L.

Inhibitory action of hyperglycemia on delivery of glucose to the blood stream by liver of the normal dog.

Amer. J. Physiol. 1952-170-456

SEGAL S., THIER S., FOX M., ROSENBERG M.

Effet inhibiteur des sucres sur l'accumulation d'acides aminés par des préparations de cortex rénal de rat.

Biochimica et Physiophysica Acta - Amsterdam - 65, 3, 507-568

SHEPPARD C.W. 1962

Basic principles of the tracer method

John Wiley et Sons - Inc. New-York

SHUMAKER W.C.

Glucose and fructose absorption in the unanesthetized dog.

Amer. J. Physiol. 1963-44, 5 p. 654

SOMOGYI M.

Studies in arterio-venous differences in blood sugar. II

J.B.C. 1948-174-597

SOMOGYI M.

Studies of arterio-venous differences in blood sugar. I

J.B.C. 1948-174-189

SOMOGYI M.

Studies of arterio-venous differences in blood sugar III. Effect of insulin administered intravenously in the postabsorptive state.

J.B.C. 1949-179-217

SOMOGYI M.

Studies of arterio-venous differences in blood sugar. IV - Effect of intravenous insulin and simultaneous glucose feeding.

J.B.C. 1949-179-1289

SOMOGYI M.

Studies of arterio-venous differences in blood sugar; V. Effect of epinephrine on the rate of glucose assimilation.

J.B.C. 1950-186-513

SOMOGYI M.

Effect of insulin injections repeated at brief intervals.

Endocr. 1951-47-436

SOMOGYI M.

Mechanism of epinephrine hyperglycemia.

Endocr. 1952-49-774

SOSKIN S. and ALLWEISS M.D.

The hypoglycemic phase of the dextrose tolerance curve.

Amer. J. Physiol. 1934-110-5

SOSKIN S., ALLWEISS M.D. and COHN D.J.

Influence of the pancreas and the liver upon the tolerance curve.

Amer. J. Physiol. 1934-109-155

SOSKIN S., ESSEX H.E., HERRICK J.F. and MANN F.C.

The mechanism of regulation of the blood sugar by the liver.

Amer. J. Physiol. 1938-124-558

SOSKIN S. and LEVINE R.

On the mode of action of insulin.

Amer. J. Physiol. 1940-129-782

SOSKIN S. LEVINE R. and HELLER R.E.

Role of the thyroid in the carbohydrate disturbance which follows hypophysectomy.

Amer. J. Physiol. 1938-125-220

SOSKIN S., LEVINE R. and LEHMANN W.

Influence of the hypophysis on carbohydrate metabolism.

Amer. J. Physiol. 1939-127-463

SOSKIN S. and MIRSKY J.A.

"Hunger diabetes" and the utilization of glucose in the fasting dog.

Amer. J. Physiol. 1935-114-106

SOSKIN S., MIRSKY J.A., ZIMMERMAN L.M. and CROHN N.

The role of the anterior pituitary gland in pancreatic diabetes mellitus.

Amer. J. Physiol. 1935-113-124

SOSKIN S., MIRSKY J.A., ZIMMERMANN L.M. and CROHN N.

Influence of hypophysectomy on gluconeogenesis in the normal and depancrea-
tized dog.

Amer. J. Physiol. 1935-114-110

SOSKIN S., MIRSKY J.A., ZIMMERMAN L.M. and HELLER R.C.

Indispensability of the hypophysis to the Staub-Traugott phenomenon.

Amer. J. Physiol. 1936-116-148

SOSKIN S., PRIEST W.S. and SCHUTZ W.J.

The influence of epinephrine upon the exchange of sugar between blood and
muscle.

Amer. J. Physiol. 1934-108-107

SOULA C.

La régulation glycémique.

Barcelone 1933.

SOULA C.

L'équilibre glycémique

Paris 1937

STEFAN S. et AL.

Studies on the mechanism of leucine hypoglycemia.

J. Lab et Clin. Med 56 810-811 1960

STEIN L., TUERKISCHER E. and WERTHEIMER E.

The regulation of glyconeogenesis.

J. of Physiol. 1939-95-356

STETTEN D.W. and BOXER G.E.

Studies on carbohydrate metabolism.

I. The rate of turnover of liver and carcass glycogen studied with the
aid of deuterium.

J.B.C. 1944-155-231

STETTEN D. and KLEIN B.V.

Studies in carbohydrate metabolism.

V - Effects of adrenalin and insulin upon glycogenesis in rats.

J.B.C. 1945-159-593

SUDHOF H., RIEGEL P.H. Klin. Wschr. 1960, 38, 138

Glucose oxydase.

SUTHERLAND E.W. and CORI C.F.

Effect of hyperglycemic glycogenolytic factor and epinephrine on liver phosphorylase.

J.B.C. 1951-188-531

SWANSON P.P.

Influence of non protein calories on protein metabolism.

Fed. Proc. 1951-10-660

TAPERNOUX A. et MAGAT A

Détermination par photométrie de flamme de la natrémie et de la kaliémie normales du boeuf.

C.R. Soc. Biol. CLIV 12, 1960 p. 2298

TERROINE E.F.

Le métabolisme de l'azote.

PARIS 1933 - 1953

UMBREIT W.M.

The influence of adrenalectomy and cortisone treatment on enzymatic reactions in rat tissues.

Ann. New-York Ac. Sc. 1951-54-569

VISCHER M.D.

Rôle de la sécrétion thyroïdienne dans l'action métabolique de l'adrénaline.

C.R. Soc. Biol. 1946-140-1205.

VOLLMAR G.K. and KOEHLER A.E.

The effect of insulin on liver glucogenase.

J.B.C. 1936-114 CVI

VON FALKENHAUSEN M.

Ueber den Aminosäuregehalt des Blutes und Seine Bedeutung für die Beurteilung der Leberfunktion.

Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 1924 CIII 322-328

VON FALKENHAUSEN M.

Untersuchungen *uber den Eiweisstoffwechsel beim experimentellen Pankreas-diabetes.

Ibid. 1925 CIX 249-275

WARTER J. et METAIS P.

Détermination d'un coefficient d'absorption intestinale par une épreuve de surcharge "per os" à l'acide P - amino hippurique.

Arch. Biol. med. Mai 1956

WEIL-MALHERBE H.

An inhibitor of hexokinase in the plasma of diabetics.

Science 1950-165-155

WEIL-MALHERBE H.

Effect of insulin on the adrenergic amines of blood.

Nature. 1953-172-391

WEISBERG H.F. FRIEDMAN A. and LEVINE R.

Inactivation or removal of insulin by the liver.

Amer. J. Physiol. 1949-158-332

WELT J.D. STETTEN D.W. INGLE J.D. and MORLEY E.H.

Effect of cortison upon rates of glucose production and oxydation in the rat.
J.B.C. 1952-197-57

WINZLER R.J., MOLDAVE K. RAFELSON M.E. and PEARSON H.E.

Conversion of glucose to amino acids by brain and liver of the new born mouse.
J.B.C. 1952-199-485

WISLICKI L.

The antagonism between the posterior pituitary lobe and insulin.
J. Physiol. 1943-102-274

WITT D. and KLEIN B.V.

Studies in carbohydrate metabolism VI.
J.B.C. 1946-162-377

WORBE J.F. C. BACQUES et G. PERES

Influence de l'administration simultanée par voie digestive de glucose
et de L tyrosine sur la glycémie du rat.
Journal de Physiologie 1964 3 56 464

WORBE J.F. et C. BACQUES

Influence de la lysine sur la glycémie et le taux de glycogène hépatique
chez le rat.
C.R. Soc. Biol. 1964 11 158 p. 2116

ZUCKER T.F. and BERG B.N

The role of the adrenal gland in blood sugar recovery after insulin
hypoglycemia.
Amer. J. Physiol. 1937-119-539

YOUNG M.K. and PRUDDEN J.F.

A perfusion tehcnique for the study of liver metabolism.

J. Lab. Clin. Med . 46 : 155 - 1955

YOUNG F.G.

Brit. Med. J. 2. 1449 1961

DEUXIEME

THESE

Propositions données par la Faculté

La régulation neuro-hormonale du métabolisme des acides gras
libres du plasma.

VU :

Les membres du Jury,

Messieurs PERES

CHANEL

RUCKEBUSCH

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. BRACONNIER

Vu et accordé le permis d'imprimer :

LYON, le 28 avril 1966

Le Recteur

Président du Conseil de l'Université

P. LOUIS

